FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

563

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Mme FABIATO (Edith-Alice-Marie)

Nee le 30 Mai 1909, à Boulogne-sur-Mer (Pas-de-Calais)

(Diplômée de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris)

ASSOCIATION SULFAMIDE-PENICILLINE

DANS LE TRAITEMENT DE LA

MENINGITE A PNEUMOCOQUES

(à propos d'une observation personnelle)

---

25 JUIN 1948

Président : M. BARIÉTY, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—

1948

25 JUN 1940
PART MISSING

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : FABIATO

Prénoms : Édith-Alice-Marie.

(éventuellement) :
Nom de jeune fille :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

FABIATO (Édith-Alice-Marie). — Association sulfamide-pénicilline dans le traitement de la méningite à pneumocoques. — *Paris, Lib. Le François*, 1948, in-8°, 112 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris 1948.* N°).

FABIATO (Édith-Alice-Marie). — Association sulfamide-pénicilline dans le traitement de la méningite à pneumocoques. — *Paris, Lib. Le François*, 1948, in-8°, 112 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris 1948.* N°).

FABIATO (Édith-Alice-Marie). — Association sulfamide-pénicilline dans le traitement de la méningite à pneumocoques. — *Paris, Lib. Le François*, 1948, in-8°, 112 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris 1948.* N°).

FABIATO (Édith-Alice-Marie). — Association sulfamide-pénicilline dans le traitement de la méningite à pneumocoques. — *Paris, Lib. Le François*, 1948, in-8°, 112 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris 1948.* N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **FABIATO**

Prénoms : **Edith-Alice-Marie**

Nom de jeune fille :
(s'il y a lieu)

Date de la soutenance :

Mention obtenue :

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Mme FABIATO (Edith-Alice-Marie)

Nee le 30 Mai 1909, à Boulogne-sur-Mer (Pas-de-Calais)

(Diplômée de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris)

ASSOCIATION SULFAMIDE-PENICILLINE

DANS LE TRAITEMENT DE LA

MENINGITE A PNEUMOCOQUES

(à propos d'une observation personnelle)

Président : M. BARIETY, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1948

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, ROUSSY, BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET BAUDOIN, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, A. COUVELAINE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LENORMANT, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, ROUSSY, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN ..... Léon BINET.
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR ..... Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-Sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Clinique cardiologique	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	ROBERT DEBRÉ.
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	BENARD (H.). LAROCHE (Guy). HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	N...
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS (*suite*)

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générale	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	LÉON BINET.
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Ch.).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DESOILLE (Médecine légale), DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), HALPHEN (O. R. L.), JAYLE (M.) (Chimie médicale), Mlle J. LÉVY (Pharmacologie), OLIVIER (Anatomie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
tomie	CORDIER. DELMAS. N... ff. DEBEYRE.
tomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS
tériologie	BONNET. FASQUELLE.
himie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
mato-Syphiligraphie	DEGOS.
ologie	BULLIARD. COUJARD. DESCLAUX.
rologie	DEBRAY.
ière	BOYER. DEPARIS.
rologie	DE SÈZE.
étrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
talmologie	OFFRET.
rhino-laryngologie	AUBIN.
sitologie	BRUMPT, L. C.
ologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LÉGER. MERLE D'AUBIGNÉ.

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANIE. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN. BROUET. CACHERA.
Pathologie médicale	DECOURT. DREYFUS (Gilbert) FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAINE (R.).

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (Pathologie chirurgicale), BRINDEAU (Obstétrique), HUGUENIN (Anatomie pathologique), LE LORIER (Obstétrique), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE. HAGUENAU. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

	MM.
Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	MMlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

(*in memoriam*)

mort pour la France en 1917

A MA MERE

A MON GRAND-PERE

(*in memoriam*)

et

A MA GRAND'MERE

maternels qui m'ont élevée

A MON ONCLE HECTOR LAISNE

(*in memoriam*)

A MON MARI

A MES ENFANTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BARIETY

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Chevalier de la Légion d'Honneur

Pour le grand honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant de présider cette thèse.

A Monsieur le Docteur M. DURET

Médecin de l'Hôpital Bon Secours

Qui nous a guidé de ses conseils et nous a inspiré le sujet de cette thèse. Qu'il en soit ici respectueusement remercié ainsi que de sa bienveillance, et de son inlassable courtoisie. Sa minutie et sa conscience professionnelle sont pour nous un exemple.

A Monsieur le Docteur A. COURCOUX

Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

A la fois pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueillie à l'occasion de notre thèse et comme témoignage de notre gratitude pour tout ce que nous avons appris dans une maison dont, du point de vue médical, il est l'âme.

A Monsieur le Docteur ORTEGA

Médecin assistant à l'Hôpital Bon Secours

Qui a bien voulu nous confier la très belle observation sur laquelle est centrée ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur COFFIN

(*in mémoriam*)

Nous écrivions notre thèse sur ses conseils, lorsque, prématurément, il a été enlevé à l'affection de ceux qui l'aimaient. Il reste pour nous un modèle difficile à égaler, tant pour la finesse de son esprit médical que pour la grandeur de sa valeur morale.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1929-30 Monsieur le Professeur ACHARD

Monsieur le Professeur OMBREDANNE

1930-31 Monsieur le Professeur LAPOINTE
(*in mémoriam*)

Monsieur le Professeur PAGNIEZ
(*in mémoriam*)

1931-32 Monsieur le Professeur LEREBOULET
(*in mémoriam*)

Monsieur le Professeur AUBERTIN

1932-33 Monsieur le Professeur GUILLAIN

Monsieur le Professeur JEANNIN

Monsieur le Professeur LEMIERRE

Monsieur le Professeur SEZARY

1933-34 Monsieur le Professeur CLAUDE
(*in mémoriam*)

Monsieur le Professeur LEMAITRE

Monsieur le Professeur MARION

Monsieur le Professeur TERRIEN
(*in mémoriam*)

A MES MAITRES A L'ECOLE DE PUERICULTURE

1935 Monsieur le Professeur LEREBOULET
(*in mémoriam*)

Monsieur le Professeur LACOMME

Monsieur le Professeur WEILL-HALLE

Monsieur le Docteur CAVAILLON

AVANT PROPOS

L'essor de la chimiothérapie sulfamidée, puis de la mycothérapie a ouvert au cours de ces 10 dernières années des horizons nouveaux et inespérés dans la cure de maintes affections microbiennes jugées auparavent à bon droit comme redoutables. Parmi celles-ci, les méningites purulentes pneumococciques occupaient une place de choix, tant par leur gravités immédiate et la fréquence de leurs rechutes, que par l'inefficacité habituelle des traitements mis en œuvre.

Nous avons pensé qu'il ne serait pas sans intérêt, à l'occasion d'une observation personnelle de méningite à pneumocoques chez le vieillard traitée et guérie par l'association sulfamide-pénicilline, de reprendre brièvement l'historique de cette question et de chercher à préciser, par l'étude critique d'un certain nombre d'observations publiées dans la presse médicale française depuis trois ans, les directions générales qui régissent le traitement actuel de cette localisation particulièrement grave de l'infection pneumococcique.

GÉNÉRALITÉS HISTORIQUES

Quincke en 1850 introduisit la ponction lombaire dans la pratique courante et permit l'examen du liquide céphalo-rachidien. On put dès lors différencier les méningites à liquides puriformes et celles à liquides clairs.

La clinique avait déjà fait connaître quelques formes de méningites plus ou moins graves dans leur évolution. Ainsi depuis Hippocrate on connaissait la gravité de la « phrenites » qui compliquait parfois la pneumonie, mais il a fallu arriver à l'ère bactériologique pour individualiser la méningite à pneumocoques et la transformer en une entité clinique. Jusque-là elle se confondait avec toutes les autres méningites purulentes, et d'ailleurs même à l'heure actuelle, seul l'examen au laboratoire du liquide céphalo-rachidien permet de préciser le germe pathogène.

Le pneumocoque (diplocoque en 8 de chiffre), entrevu par Pasteur en 1881, fut décrit par Talamon en 1882 comme agent de la pneumonie ; mais ce n'est qu'en 1887 que Weischelbaum et Netter isolèrent la méningite à pneumocoques et en précisèrent les lésions anatomiques, le tableau clinique et la gravité.

Les recherches ultérieures n'y ont guère ajouté que l'étude des modifications du liquide céphalo-rachidien et le traitement par le sérum anti-pneumococcique.

RAPPEL CLINIQUE

La méningite à pneumocoques peut succéder à une pneumonie, en même temps d'ailleurs que d'autres localisations de la pneumococcie (arthrites, endocardite, péricardite, néphrite, etc) ; elle peut compliquer une lésion chirurgicale (fracture faisant communiquer une cavité septique avec les espaces sous-duréméniens) ; elle peut être primitive en apparence.

Au cours d'une pneumonie déjà diagnostiquée, ou brusquement en pleine santé apparente, le malade est pris de vomissements, présente une vive photophobie et souffre d'une céphalée intense.. Souvent une fièvre élevée aux alentours de 40° accompagne ce tableau. Puis rapidement s'installe un syndrome méningé typique.

La céphalée s'exaspère, continue ou paroxystique et s'accompagne de myalgies, de rachialgies et d'une hyperesthésie cutanée généralisée.

L'examen clinique permet de constater les contractures : la raideur de la nuque est très nette, les signes de Kernig et de Brudzinski sont faciles à mettre en évidence.

Ce tableau ne diffère en rien de celui des autres méningites, si ce n'est peut être par son intensité, une

éruption d'herpés et la fréquence de paralysies portant sur l'auditif et le facial.

Dans cette forme l'évolution est aigüe et rapidement mortelle. Rarement s'installe une évolution subaiguë, suivie d'une guérison assombrie de séquelles nerveuses.

C'est l'examen du liquide céphalo-rachidien qui va trancher le diagnostic.

Il est purulent, épais, souvent difficile à obtenir. A l'examen direct on voit des polynucléaires altérés et des pneumocoques.

Dans une forme plus intense, c'est brusquement que s'installe un délire aigu hallucinatoire, avec agitation et tremblement, le syndrome méningé étant plus discret dans ce cas. Ici le liquide céphalo-rachidien est seulement louche et opalescent. A l'examen direct on peut voir des pneumocoques comme en culture pure, la réaction cellulaire étant très discrète, probablement par une sorte de sidération des défenses de l'organisme. La mort survient généralement en 24 ou 36 heures.

Plus brutale encore est la forme comateuse, la plus grave de toutes, où le malade entre en quelques heures dans un état d'inconscience totale, parfois entrecoupé de crises convulsives, et terminé bientôt par la mort.

Enfin il existe aussi des méningites pneumococciques dues à une infection discrète, pouvant prendre un type éclamptique, délirant ou même méningitique, surtout chez l'enfant, mais où le liquide céphalo-rachidien est clair, de réaction cytologique nulle ou

très faible, contenant de rares pneumocoqes mis en évidence par la culture.

Classiquement, le pronostic de la méningite pneumococcique est extrêmement sombre, particulièrement dans les formes comateuses, et c'est cette gravité du pronostic qui a frappé tous les auteurs.

Mais quand à l'autopsie on considère les lésions anatomiques on ne s'étonne plus. Un pus épais, verdâtre, fibrineux, recouvre la surface du cerveau et surtout sa base, et modifie profondément les méninges. On conçoit la difficulté d'obtenir la résolution d'un tel processus. Sans compter que la méningite s'accompagne souvent d'autres manifestations de la pneumococcie (endocardite végétante, arthrite, péricardite purulente) qui à elles seules peuvent entraîner la mort.

Et, en effet, c'est la mort qui est presque la règle dans les formes primitives. Dans les formes secondaires même, moins brutales, le pronostic reste encore très sérieux, puisque 10 % à peine des cas guérissent.

Enfin une notion importante, qui domine l'évolution de la maladie est à retenir : c'est la fréquence des rechutes. Tout semble aller mieux. Les symptômes regressent, la guérison semble prochaine ou même assurée, le malade s'il est à l'hôpital retourne chez lui ; puis brusquement, en quelques heures parfois les symptômes réapparaissent avec une brutalité inouie, et nous nous trouvons devant un malade dans un état souvent pire que le premier.

Nous voyons donc quelle est la gravité de cette maladie et combien son pronostic est sombre. Or, ce

pronostic a été profondément modifié depuis une dizaine d'années. Vers 1937 en effet sont introduites dans la thérapeutique des substances nouvelles, les composés sulfamidés, qui vont complètement modifier le traitement.

Avant 1937 il était de règle de traiter d'emblée comme une méningite cérébro-spinale à méningocoques toute méningite à liquide purulent.

Donc, aussitôt le syndrome méningé reconnu, on pratiquait une ponction lombaire en retirant la plus grande quantité possible de liquide céphalo-rachidien, 50 à 60 cc si l'on pouvait, que l'on remplaçait par une quantité de sérum polyvalent un peu inférieure à celle du liquide recueilli.

On envoyait le liquide au laboratoire, et suivant le résultat, on remplaçait le sérum polyvalent par un sérum spécifique. Quand il s'agissait du pneumocoque, c'est au sérum anti-pneumococcique que l'on s'adressait.

Nous avons vu la précarité des résultats. Ce traitement ne s'est modifié qu'à l'apparition des sulfamides.

Les premiers en date furent des produits colorés, (rubiazol), puis des produits incolores dont le noyau principal est le para-amino-benzène-sulfamide. Enfin on recherche une polyvalence antibactérienne, et l'on aboutit au Dagénan (para-amino-phényl-sulfamido-pyridine), très actif mais souvent mal toléré par l'organisme.

On essaya alors d'obvier à cet inconvénient, et ce fut d'années en années toute une gamme de nouveaux

corps différents joignant à cette polyvalence une certaine spécificité et surtout une tolérance accrue.

Le dernier en date est le para-amino-phényl-sulfamido-2-pyrimidine mis au point en 1940.

Précocement institué, correctement suivi, le traitement a profondément modifié le pronostic de la méningite à pneumocoques. Nous avons vu que dans les cas les moins défavorables, le taux de guérison ne dépassait guère avant les sulfamides 10 %.

Dans toutes les méningites purulentes la sulfamidothérapie s'avère efficace, mais alors que nous enregistrons 95 % de succès dans les méningites à méningocoques, nous n'en avons que 40 % lorsque le pneumocoque est en cause. (Rhoads en 1940, Hods en 1943) ; plus optimistes Huriez et Pâris indiquent 57 % tandis que pour René Martin la proportion de guérison n'excède pas 33 %.

Aussi, quand la pénicilline fit son apparition, que l'on connut la sensibilité in vitro du pneumocoque à son égard, on essaya tout naturellement son action sur les méningites à pneumocoques.

La Pénicilline est une substance de constitution chimique encore mal connue, secrétée par une moisissure du genre penicillium, le pénicillium notatum. Elle fut découverte par Alexandre Fléming en 1929, mais à cause de nombreuses difficultés techniques, ce n'est qu'en 1939 qu'on a pu commencer à l'utiliser en thérapeutique. Son usage s'est répandu durant la dernière guerre, où on l'a expérimentée dans les armées alliées sur une grande échelle, avec des résultats qui dépassèrent toutes les espérances.

Les premiers cas de méningites à pneumocoques traités par la Pénicilline en Amérique par Keefer et Blake, ne furent pas encourageants, mais conduits avec des doses faibles, uniquement par voie parentérale et pendant un temps beaucoup trop court, ils ne sauraient être retenus.

Par contre en Angleterre en 1943, les expériences de Florey et Cairns donnèrent beaucoup d'espoir, et en 1944 dans 8 cas de méningites à pneumocoques, Cairns, Lewin, Smith et Duthie obtinrent 6 guérisons complètes.

Peu de temps après les mêmes auteurs publièrent une autre série de 8 cas avec également 6 guérisons.

La même année, en 1944, Dawson et Hobby dans une communication au J.A.M.A. mentionnaient 4 méningites à pneumocoques sulfamido-résistantes, terminées par 4 guérisons.

Enfin au même moment en France, Turpin, Puech, Gerbeaux et Laroche, soignant une méningite compliquant une otite moyenne à pneumocoques, enregistraient un succès.

Cependant nous voyons, toujours la même année, 2 échecs après amélioration passagère, dans 2 cas de Martin et Sureau.

Depuis, les observations de méningites à pneumocoques soignées et guéries par la pénicilline se multiplient, et malgré les 2 échecs mentionnés plus haut, on voit, en jetant un coup d'œil d'ensemble sur les résultats publiés, tant en Amérique et en Angleterre qu'en France, combien l'introduction de la Pénicilline marque un progrès dans la thérapeutique de cette redoutable maladie.

A l'heure actuelle les auteurs ont de plus en plus tendance à associer Pénicilline et Sulfamides dans le traitement de la méningite à pneumocoques. Le dernier congrès des Pédiatres de langue française qui s'est déroulé à Lyon les 22 et 23 mai 1947 nous fixe sur les résultats du traitement ainsi conçu. Les conclusions de MM. Martin, Sureau et Millet sont que : « Si les méningites à pneumocoques restent toujours une infection grave, la mortalité n'est plus que de 50 % ».

On voit donc combien la pénicilline, précieuse dans les cas de sulfamidorésistance, l'est aussi dans des cas moins rebelles. Son adjonction aux sulfamides améliore et change même complètement le pronostic jusque là si sombre de la méningite à pneumocoques.

OBSERVATION PERSONNELLE

Méningite à pneumocoque du vieillard, comateuse d'emblée guérie par association pénicillo-sulfamidée.

L'observation que nous présentons n'apporte rien de nouveau à la conduite du traitement des méningites à pneumocoques, mais confirme l'amélioration du pronostic de cette maladie, montrant l'efficacité du traitement pénicillo-sulfamidé sur une forme particulièrement grave.

La gravité de notre cas tient à plusieurs éléments : l'âge de la malade, 74 ans ; la sévérité de la forme clinique, comateuse d'emblée ; les complications évolutives : néphrite œdémateuse et azotémique au cours du traitement, puis rétention d'urine à la convalescence, furent autant de facteurs qui compromirent l'évolution finalement heureuse de ce cas.

OBSERVATION

Mme C... âgée de 74 ans, appelle l'un de nous dans la nuit du 7 au 8 janvier 1947, se plaignant de violentes céphalées et d'une ascension thermique brutale à 39°. Elle avait passé une journée normale, les douleurs n'étant apparues que 3 à 4 heures après le repas du soir, après un vomissement qui ne se répète pas par la suite.

L'examen est absolument négatif, en dehors d'un coryza léger durant depuis quelques jours, et d'une hypertension artérielle ancienne à 20-11.

Le 8 janvier au matin, la malade est revue dans un coma complet, fébrile avec agitation. L'examen montre cette fois des signes méningés : raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski.

La ponction lombaire ramène un liquide franchement trouble, et avant la réponse du laboratoire, on prescrit un traitement sulfamidé, à raison de 2 grammes de solufontamide en injection intra-veineuse toutes les 6 heures, la malade étant incapable d'avaler quoique ce soit.

A l'examen du liquide on trouve de très nombreux polynucléaires altérés et de nombreux pneumocoques, plus de 500 par champ. L'albuminorachie est de 9 grammes pour 1.000.

On associe alors la pénicilline et il est fait dans la nuit 200.000 unités de pénicilline intra- musculaires et 6 grs de solufontamide intra-veineux.

Le 9 janvier l'état reste le même, toujours coma fébrile avec incontinence, agitation intense. La malade reçoit dans la journée 6 grs de solufontamide intra-veineux et 400.000 unités de pénicilline dont 20.000 par voie intra-rachidienne.

Elle entre alors à l'hôpital Notre-Dame de Bon Secours. La température est descendue à 38°2 le soir.

Le 10 janvier, après une deuxième injection intra-rachidienne de 20.000 unités, la malade sort de temps à autre du coma, la raideur de la nuque est moins intense, la température alors à 37°5.

Le 11 janvier, la malade commence à boire et on remplace les injections intra-veineuses de solufontamide par 6 grs d'Adiazine per os, en maintenant les 380.000 unités de pénicilline intra-musculaires et les 20.000 intra-rachidiennes par jour. Le liquide céphalo-rachidien paraît plus clair, mais contient encore 35.000 polynucléaires par mm^3 et de nombreux pneumocoques.

Le 13 janvier, le liquide céphalo-rachidien contient 3.250 polynucléaires, pas de germes à l'examen direct.

Le 14 janvier, 580 éléments, et petit développement de pneumocoques à partir du culot de centrifugation.

Le 15 janvier, la température se maintient normale, la malade reprend tout-à-fait conscience, le liquide de ponction est légèrement hémorragique. La culture est négative. On réduit le traitement à 300.000 unités de pénicilline, dont 20.000 intra-rachidiennes et 4 grammes d'Adiazine.

Le 16 janvier : On retrouve à nouveau du pneumocoque et le liquide reste rosé avec 21.000 globules rouges.

Les 17, 18, 19 janvier : trois cultures restent négatives, mais les éléments cellulaires persistent. On cesse alors la pénicilline intra-rachidienne, maintenant 200.000 unités par voie générale et 4 grammes d'Adiazine.

Le 20 janvier : apparition d'œdème de la face avec anurie complète, l'urée sanguine est à 3 g 14. On arrête alors les sulfamides, maintenant 200.000 unités de pénicilline et la néphrite est traitée par le scillarène intraveineux avec sérum glucosé.

Le 21 janvier : on retrouve encore quelques pneumocoques à la culture dans le liquide de ponction, et on in-

jecte dès le lendemain 10 cc. de Soluseptoplix, dans les espaces sous-arachnoïdiens en même temps qu'on poursuit les injections intra-musculaires de pénicilline à la dose de 200.000 unités Oxford.

Le 23 janvier *le liquide céphalo-rachidien* montre :

300 globules rouges, 950 globules blancs. L'albumine est à 0,75. La culture reste négative.

La température non seulement n'est pas remontée, mais reste basse, autour de 36,5, la diurèse se rétablit. Mais rétention d'urine avec globe vésical important, obligeant pendant quelques jours à des sondages bi-quotidiens.

Le 24 janvier, l'azotémie n'est plus que de 2 grs 27.

Le 25 janvier, l'examen du liquide céphalo-rachidien montre 100 globules rouges, 604 globules blancs ; l'albumine est à 0,60, la culture est négative.

Le 27 janvier : 77 globules rouges, 705 globules blancs. Albumine 0,77, la culture est négative.

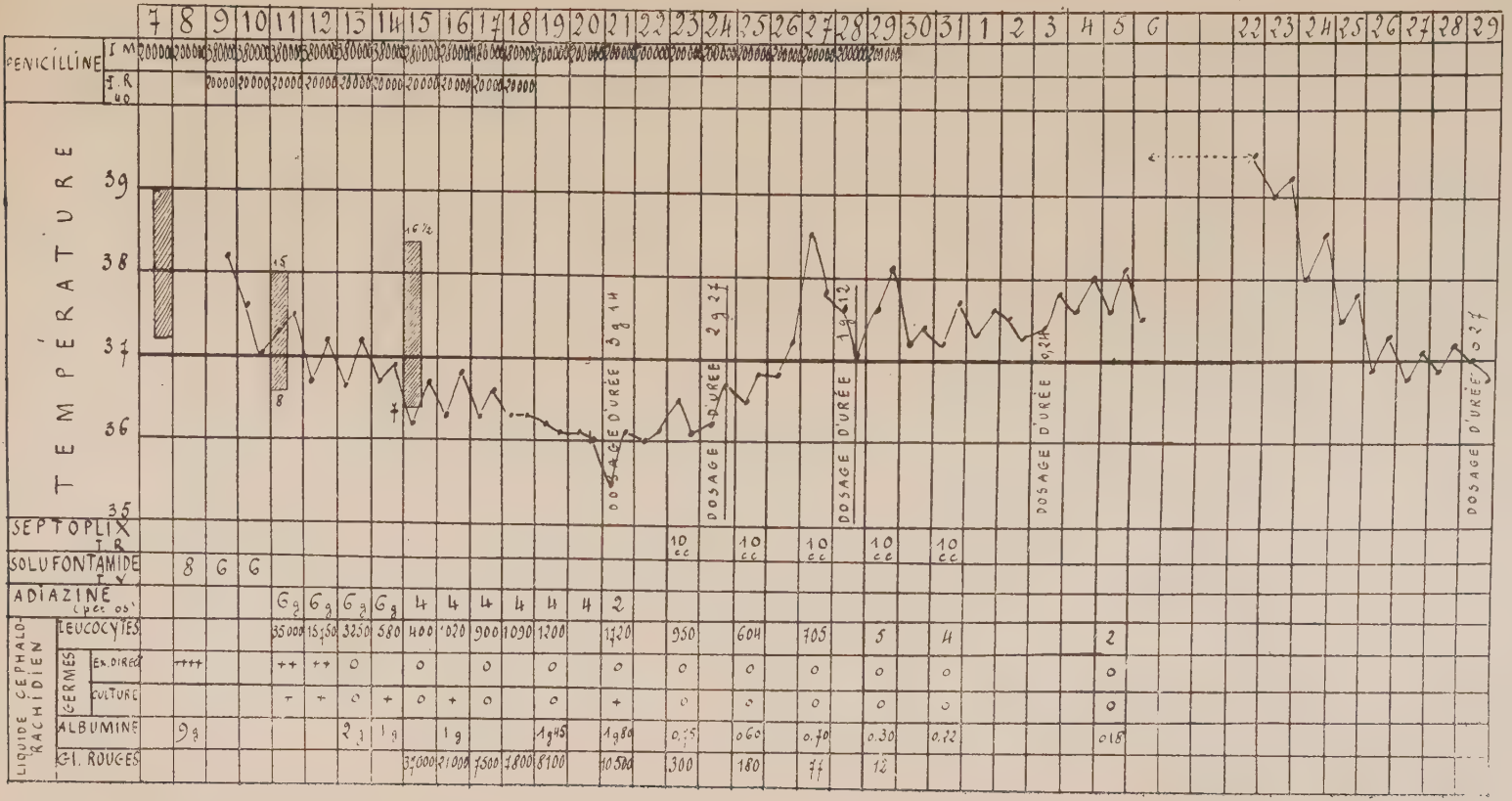
Le 28 janvier l'urée sanguine est maintenant à 1 gr. 12.

Le 29 janvier, le liquide de ponction montre 12 globules rouges, 15 globules blancs, albumine 0,30, la culture est toujours négative.

Le 31 janvier enfin, l'examen du liquide céphalo-rachidien ne montre plus que 4 lymphocytes, on arrête alors le soluseptoplix et la pénicilline.

Le 3 février la malade est parfaitement bien, son taux d'urée est revenu à 0,24. Il ne lui reste aucune séquelle, si ce n'est un peu de surdité.

Le 4 février, une dernière ponction lombaire ramène un liquide limpide avec 2 lymphocytes et une albumine à 0,18. La malade quitte l'hôpital le 6 février paraissant parfaitement guérie. Cependant la température qui était descendue à la normale au 4e jour a fait un clocher à 38°5 21e jour alors que l'évolution favorable de la maladie se


JANVIER
FEVRIER
SORTIE DE L'HOPITAL
7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1 2 3 4 5 6 22 23 24 25 26 27 28 29
PENICILLINE
I M
I R
TEMPÉRATURE
39
38
37
36
35
DOSAGE D'URÉE 3g 1H
DOSAGE D'URÉE 2g 27
DOSAGE D'URÉE 1g 12
DOSAGE D'URÉE 0,27
DOSAGE D'URÉE 0,27
SEPTOPLIX
I R
SOLUFONTAMIDE
ADIAZINE
LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN
LEUCOCYTES
GERMES
EX. DIRECT
CULTURE
ALBUMINE
GL. ROUGES

maintenait, et elle est restée subfébrile, atteignant parfois 38° le soir jusqu'à sa sortie de l'hôpital. Cette fébricule était vraisemblablement due à une légère infection urinaire, conséquence des sondages répétés.

Le 22 février nous sommes appelés à la revoir avec une température à 39°5 accompagnée de grands frissons. La malade est à nouveau très obnibulée, avec des phases d'agitation ; mais on ne trouve aucun signe méningé, pas de foyer pulmonaire. L'examen de l'abdomen fait découvrir à nouveau un énorme globe vésical, et un sondage permet de retirer près d'un litre et demi d'urines très troubles dont la fin est franchement purulente.

Depuis plusieurs jours la malade urinait par regorgement, et la stase urinaire avait été le point de départ de ces nouveaux phénomènes infectieux. Il suffit de mettre la malade à un régime acidifiant, avec sondages quotidiens pendant 4 jours, pour que le tout rentre définitivement dans l'ordre.

La malade est actuellement en parfait état et a repris ses occupations habituelles, elle ne se plaint d'aucuns troubles fonctionnels, son taux d'urée est à 0,27, elle est définitivement guérie.

En résumé : Notre observation concerne une malade de 74 ans qui présente brusquement une méningite à forme comateuse d'emblée, que l'examen du liquide céphalo-rachidien révèle comme étant due au pneumocoque.

La malade est d'emblée traitée par de fortes doses de pénicilline : 20.000 unités Oxford intra-rachidiennes et 380.000 intra-musculaires, associée à 8 grammes de solufontamide intra-veineux par jour. Au bout de

quelques jours, dès que la malade pourra boire, ce dernier sera remplacé par de l'Adiazine. Le quatrième jour elle commence à sortir du coma, mais ce n'est qu'au bout de 7 jours qu'elle reprend complètement conscience.

Très rapidement une amélioration s'installe, aussi bien clinique que bactériologique. La température tombe en 4 jours.

Cependant plusieurs complications surviennent, qui n'empêchent d'ailleurs pas l'évolution favorable de se poursuivre. La première est une irritation méningée, se traduisant par un liquide céphalo-rachidien hémorragique, et obligeant à arrêter la pénicilline intra-rachidienne. La deuxième est une néphrite azotémique et œdémateuse, sans doute attribuable aux sulfamides et nécessitant l'arrêt de ces derniers.

Ces deux premières complications semblent bien dues au traitement, mais une troisième survient à son tour, une rétention d'urine comme il s'en voit souvent au décours d'une méningite. Rétention qui oblige pendant quelques jours à des sondages biquotidiens et qui amènent une légère infection vésicale expliquant une température subfébrile. Cette infection va dans les tout derniers jours de la maladie provoquer un clocher thermique impressionnant avec un retentissement sérieux sur l'état général. Histoire sans lendemain d'ailleurs, et jugulée définitivement en quelques jours par un traitement simple.

COMMENTAIRE.

Voici donc une malade de 74 ans, atteinte d'une

méningite à pneumocoque à forme particulièrement grave, comateuse d'emblée, et qui, malgré un traitement précoce et bien conduit, ne reprend conscience qu'au bout de 7 jours. Elle est traitée par sulfamides et pénicilline dès le début.

Pénicilline à fortes doses intra-musculaires et intra-rachidiennes.

Sulfamides à doses faibles si l'on tient compte de la gravité de la maladie.

Sous l'influence de ce traitement on voit le liquide céphalo-rachidien s'éclaircir rapidement et au bout de 9 jours devenir stérile.

La température qui était à 39° les 2 premiers jours, tombe à 37° le 4e jour et ne remonte plus, du moins en ce qui concerne la méningite. La température observée dans la 2e moitié de la maladie, en pleine convalescence, est due à une cause tout à fait différente.

Mais cette évolution favorable est coupée par des complications, dont l'une apparue au bout de 13 jours est particulièrement grave : c'est une néphrite œdémateuse, avec anurie et ascension de l'urée sanguine à 3 gr. 14. Cette néphrite s'est accompagnée d'une baisse de température tout à fait remarquable, amorcée dès le 3e jour de la maladie elle atteint son acmé le 14e jour où elle tombe à 35° 5. Traitée par le scillarène intra-veineux et le sérum glucosé, nous voyons cette néphrite guérir et le taux d'urée sanguine tomber à 2 gr. 27, puis à 1 gr. 12 au bout de 21 jours et redevenir tout à fait normal le 27e jour. Elle n'a laissé ensuite aucune séquelle.

Cette néphrite semble due à l'emploi de l'Adiazine.

Nous en trouvons plus d'un exemple dans la littérature médicale. De beaucoup mieux toléré de tous les sulfamides, ne provoquant guère de nausées ni de vomissements, on peut en administrer des quantités nettement plus élevées et atteindre un taux de sulfamidémie parfois considérable. Mais une telle thérapeutique a parfois des revers, et la possibilité de complications rénales est parmi les plus importants. Malgré l'extrême solubilité des cristaux de sulfadiazine, ils peuvent parfois cependant bloquer les reins par précipitation et provoquer de l'oligurie, de l'hématurie ou même de l'anurie.

C'est ce qui est arrivé ici. Cette complication se produit d'autant plus volontiers que le rein est déjà quelque peu déficient, et c'était probablement le cas dans notre observation : l'âge de la malade, et surtout la notion d'une tension artérielle à 20-11 antérieure à la maladie évoquent la possibilité d'un certain degré de sclérose rénale. D'autant plus qu'ici les doses employées (6 grammes pendant 4 jours, puis 4 grammes pendant 6 jours, 2 grammes le dernier jour, soit 50 grammes en tout en 11 jours) sont tout à fait minimes, et ne sauraient sans une susceptibilité personnelle du sujet provoquer d'accidents.

Il faut remarquer d'ailleurs cette faible dose de sulfamides en regard de la gravité de la maladie, elle n'a été possible que grâce au traitement mixte pénicilline-sulfamide qui permet en associant les 2 médicaments de rendre efficaces des doses qui seraient insuffisantes autrement.

De toutes façons cet incident qui aurait pu être fort grave n'a pas empêché la guérison, et pendant ce temps le liquide céphalo-rachidien est resté stérile et s'est éclairci graduellement et régulièrement.

Nous mentionnons plus brièvement une autre complication qui a obligé à interrompre les injections intra-rachidiennes de pénicilline au bout de 10 jours.

Six jours après l'installation du traitement pénicillé intra-rachidien nous voyons le liquide céphalo-rachidien devenir hémorragique. Est-ce une accentuation de la méningite pneumococcique ? Est-ce une irritation médicamenteuse de la séreuse méningée ? On continue encore trois injections intra-rachidiennes et devant la stérilisation et l'éclaircissement du liquide, on penche vers la deuxième hypothèse, et l'on arrête la pénicillothérapie locale, pour ne continuer que les injections parentérales. Dès lors le chiffre des hématies baisse rapidement, elles disparaîtront complètement au bout de 15 jours.

Il s'est produit sans doute, sous l'effet du traitement, une petite hémorragie méningée symptomatique d'une irritation séreuse comme on en a déjà observé dans le traitement par la pénicilline intra-rachidienne. Même pendant l'ère sérothérapique on connaissait ce mécanisme d'irritation locale, et la thérapeutique en est toujours la même : arrêt des injections intra-rachidiennes.

Aussi quand 3 jours après l'arrêt du traitement local, nous avons eu une culture faiblement positive dans le liquide, ce n'est plus à la pénicilline que nous

nous sommes adressé, mais au Soluseptoplix, à doses minimes d'ailleurs : 5 injections de 10 cc de la solution à 0, 8 %, une tous les deux jours, ont complété le traitement antérieur, et le liquide est resté ensuite stérile jusqu'au bout.

Puis à la fin de la maladie une 3e complication s'amorce. Elle s'annonce par un premier clocher thermique à 38° 5, alors que la température est normale depuis 16 jours, et se continue par une fébricule atteignant le soir 37°8-38°, pour donner brusquement un second clocher à 39° 5 avec symptômes généraux marqués 46 jours après le début de la maladie. Cette fois ci c'est une infection urinaire qui est en cause.

La malade, en effet, a fait de la rétention d'urine réflexe comme cela se voit souvent au décours de certains épisodes méningés, et plusieurs sondages ont dû lui être faits. A la faveur de ces sondages, une infection urinaire s'est installée, qui augmente brusquement d'intensité après son retour chez elle. D'ailleurs, après 4 jours d'un traitement banal, tout régresse.

Donc résultat remarquable du traitement sulfamido-pénicillé, dans une forme particulièrement grave (comateuse d'emblée). Forme d'autant plus grave qu'elle frappait une femme âgée, aux reins fragiles, hypertendue de longue date.

La guérison complète a pu néanmoins être obtenue, et actuellement encore cette malade jouit d'une santé parfaite, a retrouvé toute son activité sans conserver aucune séquelle, sans troubles fonctionnels, et son taux d'urée est redevenu et reste normal.

OBSERVATION I

Méningite pneumococcique à forme comateuse rapidement guérie par la sulfamidothérapie chez un malade porteur d'une fistule arachnoïdienne.

MM. Nicaud, A. Lafitte et S. Buhot (*S.M.H.P.*. 1944, p. 143).

Cast... Marc, 36 ans, entre à l'Hôtel-Dieu le 16 décembre 1943 dans un coma profond, fébrile et éclamptique.

Le 15 décembre dans la matinée, il avait présenté 3 crises comitiales, dans l'après-midi il tombe dans le coma, dans la nuit du 15 au 16, 4e crise comitiale.

A l'examen du 16 décembre on note une température à 40°4, et un syndrome méningé typique, le malade est toujours dans le coma. L'examen d'urine révèle une légère albuminurie avec cylindrurie. La ponction lombaire ramène un liquide hypertendu, purulent, contenant des polynucléaires altérés et des pneumocoques visibles à l'examen direct et cultivant à l'ensemencement. L'albuminorachie est à 3 grammes.

On administre 7 grammes de soludagénan en injections intra-musculaires dans les 24 heures.

Le 17 décembre le malade sort du coma, il accuse une vive céphalée frontale et une asthénie profonde. La température descendue à 39 le matin, tombe à 38° 8 le soir.

Les signes méningés restent aussi intense mais sans troubles oculaires, sphinctériens ni bulbaires. La région frontale droite apparaît tendue, bombée, exquisement douloureuse au palper. Elle présente une cicatrice, conséquence d'une opération pratiquée en 1939 par le Docteur Aubry, pour fistule méningée associée à un kyste arachnoïdien. La ponction donne un liquide toujours trouble avec des leucocytes incomptables, très nombreu-

ses hématies et pneumocoques en grand nombre. L'examen hématologique montre une leucocytose importante.

On administre alors 15 grammes de Thiazomide dans les 24 heures. Les jours suivants sous l'influence de cette sulfamidothérapie intensive se dessine une amélioration progressive du malade.

A partir du 18 décembre la température oscille entre 37° 5 et 38, pour revenir à la normale le 25 décembre, 10 jours après le début de la maladie.

A partir du 20 décembre, le pneumocoque disparaît du liquide céphalo-rachidien. Le malade dort bien, se sent mieux, n'a plus de céphalée et même lit. Cependant les signes méningés restent toujours intenses et s'effaceront lentement.

La ponction du 23 décembre donne un liquide clair, stérile, renfermant 93 éléments par mm³, albuminorachie : 0, gr. 45. Glycorachie 0, 65.

Dès le 28 décembre s'installe la convalescence. La température est normale. La ponction ramène un liquide clair, à peine hypertendu, ne contenant que 24 éléments au mm³. Abuminorachie 0, 30. L'analyse d'urine ne montre plus d'albumine. Cependant la contracture méningée reste assez intense. La région frontale droite n'est plus bombée ni douloureuse.

Et le 5 janvier 1944 le malade quitte le service guéri, sans la moindre séquelle, après un séjour de 3 semaines seulement à l'hôpital.

Il a reçu une dose totale de 126 grammes de sulfamides en 16 jours.

Les 3 premiers jours 15 grammes par jour.

Les 3 jours suivants 10 grammes par jour, puis doses décroissantes.

Le traitement a été très bien toléré, le malade n'a pas reçu d'injections intra-rachidiennes.

Ici nous voyons l'efficacité remarquable du thiazomide employé uniquement per os, dans le traitement d'une méningite pneumococcique.

C'est une méningite pneumococcique, comateuse d'emblée, chez un homme de 36 ans, avec crises éclamptiques, fièvre élevée et légère néphrite. La situation apparaît donc particulièrement grave. Cependant sous l'influence d'un traitement sulfamidé précoce et massif, administré presque uniquement per os, la guérison survient très rapidement sans séquelles.

Le coma disparaît dès le lendemain de la sulfamidothérapie.

La température s'abaisse considérablement dès le 2e jour. Elle est à 40° le 16 décembre, 38° 8 le 17 au soir, ne dépasse plus 38° après le 18 et reste normale à partir du 25 décembre.

Dès le 3e jour le liquide céphalo-rachidien ne renferme plus de pneumocoques.

Au bout de 4 jours de traitement le malade se sent transformé et paraît déjà en convalescence. La néphrite disparaît également. Cependant malgré tous ces signes de guérison, le 28 décembre on note encore une contracture méningée assez intense. C'est le signe qui disparaîtra en dernier.

La durée de cette maladie a été remarquablement courte, la sulfamidothérapie a durée 16 jours, le séjour à l'hôpital n'a pas dépassé 3 semaines.

Le malade a reçu une quantité totale de 126 grammes de sulfamides, 15 grammes par jour au début,

puis doses décroissantes. Et le médicament même à ces fortes doses a été bien toléré.

Fait remarquable pour cette méningite qui a été tout de même sévère, quand ce ne serait qu'à cause de son germe, qui a débuté par un coma durant 2 jours, il n'a été pratiqué aucune injection intra-rachidienne. Le médicament a été administré uniquement per os. Et ceci illustre bien la propriété des sulfamides de diffuser rapidement dans les espaces sous arachnoïdiens. Ceci a été favorisé d'ailleurs par la tolérance que le malade a montré pour le thiazomide, puisqu'il a pu sans malaises en absorber 15 grammes par jour.

On remarquera également que la légère néphrite du début a guéri complètement, malgré ce traitement sulfamidé intense, et pourtant l'atteinte rénale est un facteur qui pourrait faire hésiter à employer une sulfamidothérapie à fortes doses.

OBSERVATION II

Méningite à pneumocoques guérie par la sulfamidothérapie.

MM. Nicaud, A. Lafitte et S. Buhot (*S.M.H.P.* 1944, p. 144).

B. Baptiste, 54 ans, entre à l'Hôtel-Dieu le 7 mars pour une sciatique droite datant de 2 mois, dont on discute l'origine discale.

Le 13 mars on pratique une ponction lombaire qui retire un liquide clair, avec 0, 35 d'albumine et 3 lymphocytes par mm³ Pression au manomètre de Claude

20 cms. Pas de blocage à l'épreuve de Queckenstedt-Stookey. On injecte ensuite 3 cm³ de lipiodol par voie lombaire.

Le 14 mars : tableau de méningite cérébro-spinale : céphalée atroce, agitation intense, contracture méningée avec raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski Température à 39°.

Une nouvelle ponction lombaire ramène un liquide purulent contenant des polynucléaires et des lymphocytes en proportion sensiblement égale, et des pneumocoques.

Le 15 mars, le tableau de méningite pneumococcique est intense, la raideur méningée est considérable. Pas de troubles oculaires, pas de Babinski. Céphalée très vive et lucidité conservée. Le reste de l'examen montre des signes de rhinopharyngite.

Dès le 14 mars on commence un traitement sulfamidé comprenant 14 grammes de Thiazomide per os, par jour pendant les 2 premiers jours. 15 grammes par jour pendant les 2 jours suivants et 10 grammes pendant les 2 derniers jours.

Au total en 6 jours : 78 grammes de Thiazomide.

L'évolution de cette méningite a été remarquablement simple. Dès l'application du traitement la température n'a jamais atteint 39°, elle a oscillé autour de 38° pour atteindre presque la normale au 6e jour. Le pouls et la respiration ont toujours été satisfaisants.

Cependant le 16 mars si la céphalée a un peu diminué la contracture méningée demeure considérable.

Le 17 mars (3e jour de la maladie apparaît un herpès naso-labial. La contracture semble un peu diminuée. La ponction lombaire ramène un liquide clair, dont la pression au manomètre de Claude, en position couchée est de 10 cms. L'albuminorachie est à 0, 85. Il y a 136 lym-

phocytes au mm³. Pas de pneumocoques à l'examen direct ni en culture sur bouillon. On injecte à cet occasion 10 cc. de Soluseptoplix.

Le 20 mars le malade est guéri. Toute contracture méningée a disparue : la nuque est parfaitement souple.

Donc méningite à pneumocoque ayant guéri très rapidement avec 78 grammes de thiazomide en 6 jours et une seule injection intra-rachidienne de soluseptoplix.

Méningite dont on a pu saisir l'extrême début grâce à l'étrangeté de son apparition. En effet elle survient chez un malade hospitalisé depuis 7 jours pour sciatique. Une ponction lombaire pratiquée la veille de la maladie, pour diagnostiquer une compression discale possible, est sensiblement normale, sauf une légère albuminose à 0, 35.

On ne saurait incriminer le manque d'aseptie du matériel étant donné le germe en cause. Comme le malade accusait déjà depuis une semaine du coryza et de la bronchite, avec légère fébricule, ayant atteint 38° pendant 2 jours, il est plus logique de penser à une infection rhino-pharyngée. D'ailleurs il faut remarquer l'albuminose du liquide de ponction retiré la veille, taux qui déjà est anormal.

Cette méningite dure 6 jours et rétrocède avec une remarquable facilité sous l'influence d'un traitement sulfamidé classique, et administré uniquement per os. Sauf une dose unique de 20 cc de Soluseptoplix intra-rachidien au 3ᵉ jour.

Dès l'application du traitement la température s'abaisse. 48 heures après le début, la céphalée s'atténue, dès le 3e jour le liquide céphalo-rachidien est stérile, donc avant l'administration des sulfamides intra-rachidien. Mais il faut attendre le 6e jour pour voir la contracture méningée disparaître. La encore comme dans la 1re observation qui peut être rapprochée par plus d'un point de celle-ci, c'est le signe qui disparaîtra en dernier.

Comme dans la première observation nous voyons la remarquable efficacité du traitement per os du thiazomide. Quand après 3 jours de traitement par comprimés, on fait une injection intra-rachidienne de soluseptoplix, injection qui ne sera pas renouvelée, le liquide est déjà stérile.

OBSERVATION III

Méningite à pneumocoques, guérison par le para amino-sufamido-2-pyrimidine (sulfapyrimidine) après échec des traitements sulfamidés classiques.

MM. René Martin, B. Sureau, N. Bourcart et P. Babouot. (*S.M.H.P.* 1943, p. 392).

Ch... Monique, âgée de 5 ans, pesant 15 kilogs, est admise le 25 juin 1943 à l'hôpital Pasteur, pour une méningite à pneumocoques ayant débuté le 10 juin par un syndrome méningé typique. Le 13 juin, le diagnostic est établi par une ponction lombaire, ramenant un liquide purulent riche en pneumocoques. Du 13 au 25 juin, l'enfant reçoit par voie rachidienne du 1162F associé a du Néo-Coccyl, du Thiazomide puis du Dagénan per os.

Traitement très difficile à conduire car très mal toléré. Les doses sont relativement fortes (0, 30 par kilog) mais le liquide céphalo-rachidien est toujours purulent et contient toujours du pneumocoque. 15 jours après le début de la maladie l'enfant entre à l'hôpital Pasteur. La ponction ramène un liquide purulent contenant 3.000 éléments, pas de germes à l'examen direct, mais la culture pousse abondamment. On prescrit quotidiennement 8 grs de 1162F per os, et 20 cc en intra-rachidienne.

Le 28 juin, état stationnaire. La ponction lombaire donne un liquide contenant 2.300 éléments et 20 mmgs de sulfamides. On augmente alors la dose de 1162F jusqu'à 10 grs, puis 12 grs per os.

Le 29 juin, malgré une dose journalière de 12 grammes de 1162F, la culture pousse toujours abondamment. Les sulfamides sont très mal tolérés, l'insuffisance gastrique est absolue. On administre le médicament par voie sous-cutanée.

Le 30 juin, l'intoxication par les sulfamides est profonde, avec nausées, vomissements, cyanose et anémie. La ponction lombaire montre un liquide de plus en plus purulent, contenant 4.000 éléments et toujours du pneumocoque.

On décide alors d'administrer du para-amino-phénylsulfamido-pyrimidine (Adiazine en spécialité). On en donne 12 grames per os, et 6 grammes en injection sous-cutanée dans les 24 h. de 1162F.

Le 1er juillet, état identique, les éléments dans le liquide céphalo-rachidien sont à 6.000, la concentration en sulfamide est de 56 mmgs %.

Les jours suivants même traitement, et une amélioration se dessine. Dans le liquide céphalo-rachidien les éléments tombent le 2 juillet à 1.700, le 3 à 1.500, le 4 à 750, le 5 à 360 et le 9 à 75.

Le liquide s'éclaircit, mais l'ensemencement pousse toujours aussi rapidement jusqu'au 6 juillet.

La concentration en sulfamide du liquide est à 64 mmgs % et s'y stabilise.

Le 7 juillet la culture est moins abondante.

Le 8 elle ne pousse qu'en 48 heures.

Le 9 elle reste stérile.

L'état général s'améliore franchement, les vomissements et les nausées se raréfient, la cyanose disparaît et l'anémie s'amende.

Cependant les 5, 6, 7 juillet ne pouvant renouveler la provision de sulfapyrimidine, l'enfant n'en reçoit que 3 grammes au lieu de 12, le reste étant remplacé par du Thiazomide, puis par du 1162F, et le 8 juillet on constate une nouvelle rechute, les éléments passant de 110 à 275. Tout rentre dans l'ordre quand on peut remettre la petite malade à 12 grammes d'Adiazine par jour.

L'amélioration se poursuit rapidement, et le 16 juillet le liquide céphalo-rachidien est clair, eau de roche, avec seulement 2 éléments. L'enfant commence à s'asseoir, et elle a un excellent appétit, le 1162F est supprimé, la petite malade ne prend que 12 grammes d'Adiazine par jour, à partir de ce jour les vomissements ont complètement disparu. Les jours suivants on diminue la dose de sulfamides de 1 gramme par jour.

L'enfant quitte le service le 14 août complètement rétablie.

Dans cette 3e observation nous voyons au contraire l'échec de la sulfamidothérapie classique, et la recherche de nouveaux corps permettant d'atteindre une plus haute concentration dans le liquide céphalo-rachidien. Ce cas met en évidence l'efficacité et la remar-

quable tolérance du dernier sulfamide en date : le sulfapyrimidine, en spécialité : Adiazine ; Pyrimal ou Sumédine.

Voici donc une fillette de 5 ans, soignée correctement pendant 18 jours par de fortes doses de sulfamides, sans que l'on puisse noter aucun effet favorable, au contraire.

Devant des signes d'intolérance graves et une accentuation de la maladie, on s'adresse alors à un nouveau sulfamide, moins toxique : l'Adiazine.

L'enfant reçoit quotidiennement 12 grammes d'Adiazine per os et 6 grammes de 1162F en injections sous-cutanées. Ces fortes doses permettent d'atteindre une concentration en sulfamide de 64 mmgr. % dans le liquide céphalo-rachidien, qui dès lors s'éclaircit très rapidement.

Après 8 jours du nouveau traitement le liquide est stérile.

En même temps bien que les doses de sulfamides soient de 18 grammes par jour, soit six grammes de plus qu'avant l'administration du nouveau médicament, les signes d'intoxication s'amendent. Ceci illustre l'action de l'Adiazine. Son activité est due à sa grande tolérance ; ne provoquant guère de troubles ni de vomissements on peut en donner des quantités beaucup plus considérables et obtenir des concentrations en sulfamides difficiles à obtenir avec les autres médicaments.

Il faut aussi considérer l'action du médicament sur la maladie elle-même. Jusqu'à l'institution du nouveau traitement aucune amélioration ne s'est dessi-

née. Mais 48 heures après l'administration d'Adiazine les signes généraux s'amendent, le liquide commence à s'éclaircir et en 9 jours devient stérile, alors qu'il était resté constamment purulent pendant les 18 jours du premier traitement.

Ce cas prend la valeur d'une expérience, car le médicament rare encore étant venu à manquer, on le remplace pendant 3 jours par une quantité équivalente d'autres sulfamides : une rechute s'esquisse aussitôt, jugulée d'ailleurs immédiatement par la reprise de l'Adiazine.

On remarquera aussi que le traitement a été longtemps prolongé après la guérison de la maladie. Le 16 juillet le liquide céphalo-rachidien est clair, eau de roche, avec 11 éléments seulement, on continue cependant 12 grammes d'Adiazine *pro die*, et la médication est ensuite maintenue pendant 15 jours à doses régulièrement décroissantes.

OBSERVATION IV

Méningite prolongée à pneumocoques, sulfamodithérapie intensive par le 2632 *RP.*

MM. P. Michon, R. Rousseau et M. Verain (*S.M.H.P.* 1944, p. 222).

Méningite à pneumocoques à forme semi-comateuse chez une femme de 53 ans, soignée d'emblée par les sulfamides. (Thiazol 1162F per os, en intra-musculaires et en suppositoires).

Du 24 novembre 1943 au 15 janvier 1944, pendant 7

semaines, sa maladie évolue en alternatives d'amélioration et de rechutes. Dès que la médication est suspendue ou diminuée, la rechute survient. Chaque reprise étant de plus en plus résistante au traitement, on augmente sans cesse les doses, que l'on complète par des injections infra-rachidiennes de 1162F.

Toutes les ponctions lombaires montrent un liquide trouble riche en polynucléaires et en pneumocoques. De plus, l'intolérance aux sulfamides qui s'était manifestée dès le début par des vomissements s'accentue et provoque une cyanose intense.

Aussi le 15 janvier, au bout de 7 semaines de maladie, à la 5e rechute, on institue un traitement par le sulfaméthyl-pyrimidine La tolérance est parfaite avec pourtant des doses assez élevées (75 grammes en 5 jours).

Le 18 janvier grosse amélioration, température à 37° 5. Malheureusement du 20 au 27 janvier le produit manque, et pour la 6e fois une rechute se produit.

Du 27 janvier au 2 février on administre 125 grammes d'Adiazine.

Le 29 janvier apyrexie totale, la guérison s'amorce. Hélas ! de nouveau le médicament fait défaut, et le 6 février c'est la 7e rechute, avec température à 39° 6, et liquide céphalo-rachidien trouble contenant des polynucléaires altérés, 3, 08 d'albumine et 0, 61 de sucre. La culture du pneumocoque est positive. On améliore cette poussée avec 100 grammes d'Adiazine en 3 jours, puis survient une 8e rechute exigeant cette fois 148 grammes du médicament en 4 jours.

Cette fois-ci l'amélioration est grande, la culture du liquide céphalo--rachidien est stérile, les symptômes méningés ont complètement disparu, aussi malgré un liquide céphalo-rachidien encore anormal (albumine

5, gr. 60, glucose 0, gr. 65 et 58 polynucléaires), la malade veut quitter le service et regagner la province.

Mais là-bas, nouvelle rechute, celle-ci sans sulfapyrimidine auquel la famille se refuse, on la traite au Dagénan et au Thiazomide. L'intolérance aux sulfamides s'installe de nouveau, et une dernière rechute emporte la malade cachectique le 10 avril, 4 mois et demi après le début de la maladie.

Cette 4e observation est à rapprocher de la 3e où nous voyons là aussi l'échec de la sulfamidothérapie classique et l'efficacité de la sulfapyrimidine.

Cette observation est intéressante à plus d'un chef :

1°) Là encore elle se présente comme une véritable expérience. Le produit rare, vient à faire défaut à plusieurs reprises, et chaque fois c'est aussi la rechute, jugulée d'ailleurs chaque fois aussi, par une nouvelle série de sulfaméthyldiazine.

2°) En raison de l'allure clinique de la maladie : cette méningite à pneumocoques a duré 4 mois et demi, l'imprégnation de l'organisme en sulfamides étant insuffisante pour triompher d'un pneumocoque particulièrement résistant, mais suffisante cependant pour permettre à l'organisme de s'accommoder d'une infection méningée virulente.

3°) En raison des fortes doses administrées jusqu'à son départ du service, 835 grammes des sulfamides divers dont 448 grammes de sulfaméthylpyrimidine, et ce dernier médicament avec une parfaite tolérance. Il ne provoque aucun trouble, même à la dose de 50 grammes par jour. Seules peut-on enregistrer 2 pé-

riodes de diarrhée sans gravité dans le courant de février, et quelques vomissements aqueux à la dernière série.

Un hémogramme pratiqué le 24 février, c'est-à-dire 3 jours avant son départ était assez satisfaisant.

4°) Enfin en raison de l'action thérapeutique du nouveau sulfamide employé, nettement plus actif que ceux utilisés antérieurement dans ce cas. Les derniers examens du liquide céphalo-rachidien étaient très encourageants, et on peut espérer que la malade se serait enfin rétablie si elle était restée à l'hôpital.

OBSERVATION V

Méningite à pneumocoques traitée par la méthyldiazine, rechute et guérison.

MM. de Gennes, D. Mahoudeau, Chartrain et Basset. (*S.M.H.P.* 1945, p. 25).

Méningite à pneumocoques à forme comateuse et éclamptique, chez un homme de 32 ans, ayant débuté le 18 mars 1944 par un point de côté violent, puis une céphalée tenace qui atteint son maximum le 20 pendant que le malade tombe peu à peu dans un coma entrecoupé de crises convulsives.

Admis à l'Hôtel-Dieu le 20 mars 1944, on se trouve devant un malade dans un coma fébrile avec agitation et incontinence avec des signes méningés très marqués, température à 40° 7.

Une 1re ponction ramène un liquide purulent, contenant de très nombreux polynucléaires altérés, et des pneumocoques. L'albumine est 5, gr. 50.

On institue un traitement avec 13 grammes de Soludégénan en injections intra-musculaires.

Le 21 mars, l'agitation augmente, le malade doit être camisolé et calmé avec 2 centg. de morphine et 0, gr. 60 de gardénal sodique. On remplace alors le soludagénan par 2.632 RP, 1 gr. en intra-veineuse et 2 gr. intra-musculaires toutes les 2 heures.

Le 22 mars l'agitation diminue. Le malade prostré sort de temps en temps du coma. La température est à 37° 5, le pouls a 115, mais les signes méningés et sphinctériens persistent toujours. Une 2e ponction lombaire montre un liquide laiteux contenant des polynucléaires et quelques pneumocoques. L'albumine est à 2 gr.

On traite par 2.632 RP, 9 gr. en intra-musculaire et 3 gr. per os dans la journée.

Le 23 mars, le malade est sorti du coma, sans conserver aucun souvenir de ce qui s'est passé. La température est à 37°. Le pouls à 110, les signes méningés s'atténuent. Une 3e ponction lombaire ramène un liquide citrin contenant 254 éléments par mm³, des pneumocoques et 1 gr. seulement d'albumine.

Sulfamidémie libre 22 mmgr. %, totale 30 mmgr. %.

Sulfamidorachie libre 15 mmgr. %, totale 17 mmgr %.

Traitement : 12 grammes de 2.632 RP par jour.

Le 24 mars : l'amélioration et l'apyrexie persistent, il reste un léger Kernig. On continue le même traitement.

Le 25 mars : la température est de 38°, une 4e ponction lombaire ne montre plus que 49 éléments par mm³, quelques polynucléaires, pas de microbes, l'albuminorachie est 0 gr. 60. Cependant le malade se plaint d'un léger mal de gorge. Le traitement est inchangé.

Le 26 mars : une angine blanche explique la fièvre. On continue le même traitement.

Le 27 mars : une 5e ponction lombaire donne un liquide contenant 75 éléments par mm³, quelques pneumocoques altérés, une albuminorachie à 1 gr. 80.

Le 28 mars : un prélèvement de gorge montre surtout des pneumocoques, L'examen du culot urinaire révèle des hématies.

Le 29 mars la température est normale, une 6e ponction lombaire montre un liquide éclairci avec 96 éléments au mm³ et pas de pneumocoques

Le 31 mars l'amélioration persistant on abaisse la dose de sulfamides à 10 grammes par jour.

Le 4 avril, une 7e ponction lombaire donne 10 éléments au mm³ et 0 gr. 80 d'albumine.

Du 5 au 7 avril on donne 8 grammes de 2.632 RP par jour, du 8 au 14 avril 6 grammes.

Le 14 avril, une 8e ponction montre 17 lymphocytes au mm³ et 0 gr. 50 d'albumine, et pas de microbes. On cesse le traitement sulfamidé. Le malade semble guéri, sauf une légère séquelle dans le territoire du médian du côté droit, consistant en une sensation de brûlure.

Le malade a reçu du 20 mars au 14 avril, 13 gr. de Sodagénan, 1 gr. de 2.632 RP en intra-veineuse, 11 gr. en intra-musculaire, 216 gr. per os, soit 241 grammes en tout.

Le traitement est interrompu depuis 36 heures quand le 17 avril à 2 heures du matin, la température s'élève à 38°5, pendant que tous les signes méningés réapparaissent totalement, une ponction lombaire montre un liquide laiteux, des polynucléaires incomptables et 1 gr. 15 d'albumine.

On reprend une sulfamidothérapie intensive avec 15 grammes par jour de 2.632 RP per os.

Le 18 avril : les signes méningés s'effacent, une ponc-

tion lombaire montre 106 éléments blancs, l'albumine est à 0 gr. 35.

Du 20 au 22 avril, on abaisse le 2.632 RP à 12 grammes par jour, du 23 avril au 1er mai on en administrera 10 gr. pro die.

Le 24 avril, le liquide cephalo-rachidien renferme 18 lymphocytes par mm³ et 0 gr. 50 d'albumine. Le malade reprend du poids.

Du 2 au 7 mai on abaisse encore les sulfamides à 8 grammes par jour. La ponction donne un liquide xanthochronique, avec 12 éléments blancs au mm³, albumine : 0 gr. 50.

Le 8 mai : le liquide céphalo-rachidien contient 8 éléments au mm³, l'albumine est à 0 gr. 50.

Du 8 au 26 mai, on administre 6 grammes par jour d'Adiazine. La ponction lombaire du 13 mai montre 12 éléments au mm³. Albumine : 0 gr.30. Celle du 23 mai 9 éléments et toujours 0 gr. 30 d'albumine. Le 26 mai on cesse la sulfamidothérapie.

Cette fois-ci le malade est guéri, seuls persistent quelques troubles névritiques de la paume droite.

Le malade a ingéré depuis sa rechute 328 grammes de 2.632 RP, et depuis le début de sa maladie 544 grammes.

Malgré ces doses énormes la numération globulaire est restée normale. La fonction rénale l'est également.

Le malade revu à plusieurs reprises est très bien portant et ne conserve aucune séquelle.

Cette 5e observation est également à rapprocher des deux précédentes : succès de la sulfaméthyldiazine après échec du soludagénan. Elle tire également son intérêt des quantités considérables de médicaments que la maladie exigea pour guérir, des énormes con-

centrations dans le sang qu'on a pu ainsi obtenir et en même temps de la remarquable tolérance de l'organisme vis-à-vis de ces doses, de la rechute brutale qui s'est produite après l'arrêt prématuré de la médication, enfin de la longueur du traitement qui a été continué intense pendant plus de 2 mois.

C'est une méningite à pneumocoques à forme comateuse, traitée d'emblée par 13 grammes de Soludagénan intra-musculaire. Devant l'aggravation des symptômes on change le médicament et on le remplace par le sulfaméthyldiazine.

Le coma disparaît en 3 jours. La température qui était à 40°7 tombe à 37°5 dès le lendemain de l'administration du 2.632 R. P. Le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit rapidement et se stérilise en 4 jours, pas complètement cependant, puisque 48 heures après quelques pneumocoques réapparaissent, pour redisparaître d'ailleurs 2 jours plus tard.

Malheureusement cette évolution est interrompue par une rechute grave. Devant l'amélioration de tous les symptômes on a diminué les doses de médicaments pour cesser complètement en 15 jours. C'est après 3 jours d'arrêt de toute thérapeutique que la rechute brutale survient.

On la jugule par 15 grammes par jour de 2.632 R. P. Cette fois-ci tout évolue vers la guérison, rapidement, mais forts de la première expérience, on prend la précaution de continuer le traitement un mois après l'amélioration des signes cliniques et 13 jours encore après une ponction lombaire quasi normale.

Cette prolongation du traitement est à retenir : d'abord on peut le faire à cause de la grande tolérance de l'organisme vis-à-vis de la sulfaméthyldiazine.

De plus cette prolongation est nécessaire en matière de méningite pneumococcique où les cures trop courtes risquent d'être suivies de rechutes qui fatiguant de plus en plus le malade compromettent son rétablissement. La rechute que nous avons eu ici en est la preuve.

Les concentrations obtenues dans le sang et le liquide céphalo-rachidien sont aussi à retenir.

Sulfadémie libre 22 mmg %. Sulfadémie totale 30 mmg %. Sulfamidorachie libre 15 mmg %. Sulfamidorachie totale 17 mmg %.

Pour obtenir ces concentrations il a fallu administrer au malade 240 gr. de sulfamides du 20 mars au 14 avril. Après sa rechute il va absorber encore 328 gr. ce qui nous fait en tout pour une période de plus de 2 mois 544 gr. de sulfamides, en grande majorité représentés par le 2.632 R.P.

On remarquera qu'ici aussi, comme dans les 2 premières observations, le médicament a été donné en grande majorité per os et pas du tout en intra-rachidienne.

OBSERVATION VI

Un cas de méningite à pneumocoques sulfamido résistants traité par la pénicilline.

MM. R. Martin, B. Sureau et A. Vittoz. (*S.M.H.P.* 1944, p. 117).

Méningite à pneumocoques chez un nourrisson de 4 mois et demi, insensible à l'administration quotidienne de 7 grammes de sulfamide par jour et chez lequel on a essayé la pénicilline.

L'enfant C... âgée de 4 mois et demi, pesant 6 kg 360, présentente le 5 janvier des signes de rhino-pharyngite, aggravés le 6 de signes méningés, accompagnés de 3 crises convulsives. Les tympans étant un peu rouges on pratique une double paracenthèse sans résultat. Le 8 janvier une ponction lombaire donne un liquide purulent, contenant des pneumocoques ; l'enfant est admis à l'Hôpital Pasteur le 9 janvier.

Il présente des signes nets de méningite. Malgré les doses énormes de sulfamides employées, malgré l'énorme concentration (52 mmg %) de la sulfamidorachie, la méningite continue à évoluer. L'étude in vitro du pneumocoque en cause montre que la souche pousse en 24 heures dans un milieu sulfamidé à 450 mmg %. C'est bien un pneumocoque sulfamido résistant.

La méningite s'aggrave de signes basilaires, on essaye alors le traitement par la pénicilline.

Le 22 janvier on injecte dans le rachis 50 mmg de pénicilline complétés par 100 mmg en sous-cutanée, tout en continuant 4 grammes de sulfadiazine par jour. On continue le même traitement jusqu'au 27 janvier.

Le 23 janvier, 24 heures après la première injection, le liquide céphalo-rachidien est toujours purulent (les éléments passent de 1.800 à 10.000) mais les germes sont très rares et présentent une morphologie modifiée et la culture reste stérile.

Le 24 janvier il y a encore 8.000 éléments mais les germes ont disparu.

Le 27 janvier, les éléments sont tombés à 1.700, malgré

cela la température descendue à 36°5 le 24, remonte régulièrement et dépasse 38° le 27 au soir.

Le 28 le traitement est arrêté.

Le 29 on injecte 150 mmg en sous-cutanée, le liquide céphalo-rachidien est clair (300 éléments) avec quelques germes qui poussent.

Le 30 janvier, la température est à 39° et la ponction lombaire ramène un liquide trouble contenant 1.200 éléments au mm³ et de nombreux germes. On injecte alors dans le rachis 175 mmg de pénicilline, traitement qui sera continué jusqu'au 3 février. Le lendemain la température est à 37°. Le liquide présente une nouvelle réaction leucocytaire (12.000 à 15.000 éléments), mais les germes sont rares.

Le 1er février, le liquide céphalo-rachidien contient encore 10.000 éléments, mais plus de germes et la culture est stérile. Le petit malade est shocké (peut-être résorption trop brutale de toxines ?) on lui fait une transfusion de 100 cc.

Le 4 février on craint un cloisonnement. M. le Professeur Mollaret pratique une ponction ventriculaire. On en extrait un liquide clair stérile, contenant 500 éléments : à la place on injecte 50 mmg de pénicilline, puis on cesse tout traitement.

Le 5 février la température est à 39° et le bébé présente des troubles convulsifs traités par le gardénal. Il ne boit plus et perd 2 kg en 4 jours.

Une ponction lombaire de contrôle pratiquée le 9 février, ramène un liquide xanthochromique, contenant 1.300 éléments, des globules altérés, mais stérile.

Le 7 la température tombe à 37°, mais le 9 elle est à 39°, pour retomber à 36° le 12. L'enfant boit mieux, reprend du poids.

Le 14 le bébé est œdématié et une nouvelle ponction lombaire montre un liquide épais, mêlé de sang, sans germes à l'examen direct, mais la culture permet d'isoler les pneumocoques.

L'enfant expire le 16 février.

La pénicilline employée contenait 50 unités Oxford par mmg.

Cette observation se situe aux premiers jours de janvier 1944, elle relate un des premiers cas connus en France de méningite à pneumocoques traitée par la pénicilline. Bien qu'elle se soit terminée par un échec, elle montre tout de même avec les examens de laboratoire qu'elle apporte, l'action du nouveau médicament sur cette redoutable maladie.

Il s'agit d'un nourrisson de 4 mois et demi, atteint de méningite à pneumocoques, traité pendant 16 jours par les sulfamides sans succès. Le 17e jour l'enfant présente des signes de méningite basilaire, on tente un traitement par la pénicilline en injections sous-cutanées et intra-rachidiennes.

Dès le lendemain le liquide qui, depuis le début, était resté purulent est stérile. Au bout de 6 jours on arrête le traitement intra-rachidien, ne conservant que les injections sous-cutanées. Aussitôt une rechute se produit. Elle est jugulée en 48 heures par un nouveau traitement pénicillé. Enfin, après l'injection de 50 mmg de pénicilline dans le ventricule, tout traitement est arrêté le 4 février. Le liquide reste stérile pendant 5 jours encore ; mais le 14 une dernière ponction donne un liquide de nouveau septique et l'enfant expire le 16.

La pénicilline a eu véritablement un effet dans l'évolution de cette méningite. 48 heures après l'injection, la température tombe de 39° à 37°, et le liquide céphalo-rachidien devient stérile.

Cependant dans les jours qui suivent, bien que le même traitement soit continué, le liquide céphalo-rachidien quoique demeurant stérile ne s'éclaircit pas. La température remonte peu à peu.

Craignant un effet irritatif du médicament sur les méninges, on arrête pendant 48 heures les injections intra-rachidiennes, 2 jours après le liquide est de nouveau septique, la température est à 39°. La reprise des injections dans le rachis stérilise le liquide, mais malgré l'adjuvant d'une dose de pénicilline intra-ventriculaire, rien n'arrête l'aggravation de la maladie et la mort de l'enfant.

A la décharge du nouveau médicament il faut retenir le jeune âge du bébé, fatigué par une maladie grave et déjà longue, présentant des signes de méningite basilaire avant l'administration de la pénicilline, et infecté par un pneumocoque extrêmement virulent, puisqu'au laboratoire il poussait dans un milieu contenant 450 mmg de sulfamides.

A remarquer aussi que la pénicilline aussi bien en intra-rachidienne qu'en sous-cutanée n'a donné lieu à aucun incident.

OBSERVATION VII

Septicémie pneumococcique post pneumonique avec méningite purulente à pneumocoques et endocardite infectieuse. Guérison par la pénicilline et la sulfaméthyldiazine.

MM. René Picard, Yves Boquien, Jean Horeau et J. Kerneis. (*S.M.H.P.* 1945, p. 164).

R... Marcel, robuste maçon de 38 ans, fait, après de gros excès éthyliques, une pneumonie vers la mi-janvier 1945, accompagnée d'une polypnée considérable. Il entre à l'Hôpital le 25 janvier.

A l'examen : pneumonie bâtarde, à plusieurs foyers, chez un éthylique. Traitement sulfamidothérapique immédiat : 8 gr. de thiazomide par jour.

Dès le 2e jour, température à 36°5 qui remonte à 37°8 le lendemain, mais accentuation considérable de la polypnée nécessitant l'oxygénothérapie.

Puis, le 1er février, atteinte thoracique gauche avec épanchement, température progressivement ascendante et toujours polypnée.

Le 12 février, la température semblant vouloir baisser, on arrête les sulfamides (90 grammes de thiazomide en 15 jours). Immédiatement la température remonte à 38°6, puis à 39°6 avec frissons, on pense à une septicémie à pneumocoques, cependant l'hémoculture est stérile. On reprend 8 grammes de thiazomide par jour.

Le 19 février, après une douleur dans le membre inférieur droit, le malade devient agité, obnubilé et inconscient, et en 5 jours s'établit un syndrome confusionnel grave avec grosse agitation motrice et psychique.

La température s'élève à 40°4, la dyspnée est effroyable, les signes méningés recherchés sont très discrets. La ponction lombaire ramène un liquide clair, à peine opalescent, pas de leucocytes mais nombreux pneumocoques (10 à 12 par champ), albumine 2 gr. 50, glucose : traces, chlorures : 6 gr. 50.

De plus à l'auscultation du cœur qui avait toujours été normale, gros souffle systolique qui variera d'un jour à l'autre en timbre et en intensité.

Le 24 février dans la nuit, on commence un traitement conjugué pénicilline et sulfaméthyldiazine.

Pénicilline intra-veineuse : 20.000 unités.

— intra-rachidienne : 60.000 unités.

— intra-musculaire : 80.000 unités.

Sulfaméthyldiazine : 10 grammes per os.

Le malade présente une agitation terrible, atrocement douloureuse, des vomissements répétés, une température à 40°.

Dès la 12e heure le tableau change, l'agitation et la confusion s'estompent, les vomissements s'espacent, brusque et définitive chute thermique qui tombe de 40° à 36°6.

Dans le liquide céphalo-rachidien qui est trouble, rares pneumocoques, polynucléaires en abondance, albumine 0,90, glucose 0.20, chlorures 7,5.

Cette amélioration s'accentue pendant que l'on surveille journellement la stérilisation et l'éclaircissement du liquide céphalo-rachidien, et la concentration et l'élimination sulfamidique dans les humeurs.

Le 25 février, le malade est lucide, de comportement normal, l'apyrexie est absolue.

Le 27 février : oligurie, 700 gr. d'urines seulement, qui persiste le 28, on cesse les sulfamides, craignant l'anurie.

Le 1er mars débacle urinaire, suivie d'une diurèse normale. On cesse alors les ponctions lombaires quotidiennes, ne retirant plus qu'un liquide clair à lymphocytose pure et discrète, l'albumine est à 0,60, le glucose 0.58, les chlorures 6,80.

Le 3 mars lever prudent.

Le 4 mars guérison pulmonaire totale, le seul signe persistant est le souffle systolique invariable maintenant.

On continue la pénicilline intra-veineuse jusqu'au 10 mars à la dose de 80.000 unités par jour.

Le malade a reçu :

190.000 U. O. de pénicilline intra-rachidienne.
740.000 U. O. en intra-veineuse.
131.000 U. O. en intra-musculaire.

Il a absorbé 53 grammes de sulfaméthyldiazine en 4 jours.

Le malade quitte le service le 28 mars guéri, ne conservant qu'un souffle systolique de la pointe et une légère dyspnée au repos.

C'est donc un malade ayant des habitudes d'éthylisme, atteint d'une pneumopathie pneumococcique bâtarde et traînante, compliquée même d'un épanchement, qui fait vraisemblablement une septicémie pneumococcique. Septicémie dont l'examen de sang ne fait pas la preuve, mais qui est affirmée par une endocardite infectieuse et une méningite purulente à pneumocoques.

C'est assez dire l'extrême gravité de la maladie et c'est à peu près sans espoir qu'il lui est administré un traitement mixte pénicilline-méthyldiazine.

Les résultats dépassent tous les espoirs. En 12 heures l'état confusionnel où était tombé le malade depuis 5 jours, état compliqué d'une extrême agitation, disparait. A la 30e heure la température qui était à 40° tombe à 36°6, et cette chute thermique sera définitive.

Au 7e jour tout signe méningé a complètement disparu, le liquide céphalo-rachidien est normal sauf des modifications infimes. Mais l'endocardite qui s'est installée en même temps que la méningite, continue à évoluer et se manifeste par un gros souffle systolique

de la pointe. Malgré cela l'apyrexie persiste complètement.

Ce qui frappe ici, c'est la rapidité d'action de la pénicilline. En 12 heures un malade agité, dans un état confusionnel grave, devient calme et présent.

En 30 heures la température passe de 40° à 36°6 et ne remonte plus. Quant à la ponction lombaire du 23 février elle montre un liquide céphalo-rachidien de méningite très grave : nombreux pneumocoques, peu de leucocytes, la formule d'un organisme sidéré qui ne peut même plus se défendre.

Et le 24 nous avons un liquide trouble cette fois, mais avec de rares pneumocoques, de nombreux polynucléaires, une albumine qui diminue pendant que le glucose augmente, bref une formule évoquant ici un actif processus de défense et de guérison.

L'amélioration se confirme de jour en jour, puisque le 26 février le liquide est sensiblement normal, clair avec une très légère lymphocytose pure, et stérile naturellement.

Enfin la pénicilline n'a donné lieu à aucun phénomène d'intolérance.

Quant au sulfaméthyldiazine, à la dose de 53 grammes en 4 jours, il a déterminé une oligurie, mais l'arrêt immédiat du médicament et un régime approprié amènent une débacle urinaire en 48 heures.

OBSERVATION VIII

Méningite à pneumocoques traumatique chez une malade porteuse d'un ostéome du sinus frontal. Action des sulfamides, de la pénicilline et de l'exégérèse de l'ostéome.

MM. Langeron, M. Paget, J. Legrand, P. Michaux et J. Van Ogt. (*S.M.H.P.* 1946, p. 112).

F... Solange, 23 ans, présente le 2 juillet 1945 un syndrome méningé typique avec confusion et délire assez marqués, on remarque en outre un léger ptosis de l'œil gauche avec hématome sous-palpébral.

Cet état apparu progressivement est rattaché par la famille à un traumatisme reçu dans la région fronto orbitaire gauche quelques jours auparavant.

La ponction ramène un liquide hypertendu, trouble dont la pression en position couchée est à 45 cms au manomètre de Claude. La température est à 40°.

On institue une sulfamidothérapie intra-musculaire avec du soludagénan, 6 gr. par 24 heures, et intra-rachidienne avec 20 cc. de solution de soluseptoplix à 0,85 %.

Le 3 juillet : chute de la température à 38°, le syndrome méningé est encore très net, puis apparaît une paralysie faciale périphérique avec signe de Charles Bell. On continue le même traitement pendant 3 jours.

Le 5 juillet : amélioration fonctionnelle et objective, disparition de la céphalée, liquide céphalo-rachidien clair, il persiste seulement des contractions et un peu de confusion, ainsi que la paralysie faciale.

On continue la sulfamidothérapie intra-musculaire seulement en la répartissant régulièrement dans les 24 heures. L'amélioration continue. Puis on cesse trop tôt l'administration des sulfamides et le 9 juillet c'est la première rechute : céphalée, température à 40°, une ponction lombaire montre un liquide opalescent ne contenant plus que des traces de sulfamides, tandis que la sulfamidémie est à 1 mmg %.

On recommence le soludagénan : 6 gr. en intra-musculaire, auquel on ajoute 20 cc. de soluseptoplix en injections intra-rachidiennes par jour.

Le 10 juillet amélioration, mais les concentrations en sulfamides sont insuffisantes (sulfadémie 2 mmgs %, sulfamidorachie 1 mmg %).

Dans la soirée du 11 juillet, 2e rechute, la température remonte à 39°6, la céphalée est intense, le signe de Kernig positif. Le traitement est modifié comme suit : thiazomide 10 gr. per os par jour. Soludagénan 2 ampoules en intra musculaire également par jour.

La sulfamidorachie monte à 5 mmgs %, et on obtient l'arrêt immédiat des phénomènes méningés, seule la nuque reste un peu raide.

Le 13 juillet on remplace le thiazomide par le sulfaméthyldiazine (Sumédine), per os pendant 3 jours à la même dose. Mais au bout de 3 jours le nouveau médicament manque et on revient au thiazomide.

Le 16 juillet : état satisfaisant, la malade reçoit toujours 10 gr. de thiazomide par jour. Une ponction lombaire souillée par un germe ne permet pas de faire le contrôle bactériologique, mais on peut constater que la sulfamidorachie est à 5 mmgs, la glycorachie à 0,31 % seulement. La sulfadémie est à 8 mmgs %.

Le 19 juillet l'état général est satisfaisant, on diminue les doses de sulfamides.

Le 27 juillet la malade veut retourner chez elle, elle n'y reste pas longtemps.

Le 30 juillet elle présente une 3e rechute. La température remonte à 39° ; un syndrome méningé s'installe à nouveau, et elle rentre dans le service le 31 juillet.

Une ponction lombaire pratiquée à son entrée donne un liquide trouble avec de nombreux leucocytes, dont 94 % de polynucléaires, et d'assez nombreux pneumocoques. On institue un traitement plus énergique encore : 12 grs

puis 15 grs par jour de thiazomide (la malade pèse 60 kgs), et 20 cc de soluseptoplix à 0.85 %, en intra-rachidiennes quotidiennes.

La température revient rapidement à la normale, mais la nuque et le rachis restent raides, on doit avoir recours à la voie sous-occipitale. L'évolution du liquide céphalo-rachidien n'est pas aussi bonne que la première fois. Le liquide s'éclaircit mais contient toujours des pneumocoques. Pourtant le 2 août la sulfamidémie est à 12 mmg %, la sulfamidorachie à 8 mmg %. Le 3 août la sulfamidémie est à 14 mmg % et la sulfamidorachie à 12 mmg %. Comme l'élimination urinaire est insuffisante on craint un blocage tissulaire et on pratique une intra-veineuse de rouge congo. En une heure la sulfamidémie passe à 18 mmg %, soit 20 mmg % de sulfamides totaux. Malgré ces bonnes concentrations des vomissements apparaissent. La nuit du 3 au 4 août est mauvaise.

Le 4 août la nuque et le rachis sont raides, le liquide céphalo-rachidien trouble, les vomissements continuent. Il ne s'agit pas d'intolérance aux sulfamides mais de vomissements dus au syndrome méningé, car celui-ci est plus intense que jamais.

La sulfamidothérapie s'avère donc inefficace, on y adjoint du sérum antipneumococcique de l'Institut Pasteur dont on injecte 40 cc par jour, moitié en injections intra-rachidiennes, moitié en intra-musculaires.

Le 6 août la température tend à baisser, mais l'état général est grave. Le pneumocoque persiste dans le liquide céphalo-rachidien.

On commence donc le 6 août à 18 heures la pénicilline : 100.000 unités par jour, dont 10.000 par voie intra-rachidienne. Le reste réparti dans les 24 heures par injections intra-musculaires, toutes les 2 heures le jour, toutes les 3 heures la nuit.

Le 7 août le liquide est toujours louche.

Le 8 août il s'éclaircit.

Le 9 août la nuque est souple, la température à 37°; le liquide eau de roche.

Le 11 août, le liquide est clair contenant 1 gr. d'albumine, pas de pneumocoques et la culture est stérile. On arrête la pénicilline. La malade semble guérie, mais :

Le 16 août la température s'élève, le liquide céphalo-rachidien est opalescent. On recherche alors l'étiologie exacte de cette méningite à rechutes, et l'on est de nouveau attiré vers la possibilité d'une fracture de l'étage antérieur du crâne, que l'on avait éliminée à un premier examen, malgré une image anormale à la radiographie.

Une nouvelle radiographie révèle la même anomalie. On intervient sur le sinus frontal, pour curettage d'un ostéome probable, en même temps que l'on recommence la pénicilline.

L'amélioration est immédiate. La température s'abaisse, le rachis devient souple, la ponction lombaire ramène un liquide clair à culture stérile.

La malade guérie est gardée en observation jusqu'au 6 septembre, elle quitte le service sans séquelle.

Revue le 11 décembre elle était toujours en bonne santé.

Cette observation est intéressante, non seulement à cause du germe en cause, le pneumocoque, mais aussi par son étiologie, elle est due à une fracture du sinus frontal longtemps méconnue favorisée par un ostéome à l'intérieur de la cavité sinusienne, faisant communiquer les espaces sous duréméniens avec une cavité septique.

Intéressante aussi par sa thérapeutique, après de

fortes doses de sulfamides et de pénicilline il a fallu nettoyer chirurgicalement le foyer septique pour juguler définitivement l'infection.

Cette maladie a évolué en 2 parties coupées par une guérison apparente.

C'est une méningite à pneumocoques avec confusion mentale et délire chez une femme de 23 ans, qui s'est installée progressivement en 8 jours, après un léger traumatisme de la région fronto-orbitaire gauche.

La première partie évolue en 3 phases coupées par 2 rechutes. Dans les 2 premières phases on emploie le Soludagénan en intra-musculaire, auquel on ajoute ensuite du thiazomide per os, mais la concentration des humeurs en sulfamides est beaucoup trop faible. On remplace pendant 3 jours le thiazomide par la sumédine, puis de nouveau thiazomide, on obtient une grosse amélioration et la malade rentre chez elle. Là, nouvelle rechute, jugulée, mais moins vite que la première fois par 12 gr. de thiozomide et 20 cc de soluseptoplix. Le taux en sulfamides des humeurs est pourtant plus élevé, on le fait monter même rapidement après une injection intra-veineuse de rouge congo. Malgré celà, 4e rechute.

On commence alors la pénicilline 100.000 U. O. par jour, dont 10.000 en intra-rachidienne ; une amélioration se dessine, le liquide céphalo-rachidien devient stérile. On arrête alors la pénicilline : aussitôt 5e rechute. C'est alors qu'on est enfin intervenu sur le sinus suspect.

Le curettage de la cavité septique, l'ablation de l'ostéome, associés à une nouvelle cure de pénicilline,

sont suivis d'une amélioration immédiate et cette fois définitive.

Cette observation appèle quelques réflexions.

Comme l'intervention, en libérant l'ostéome et en supprimant quelques fongosités a mis au net le foyer infectieux et que la guérison a suivi immédiatement il semble bien que ce soit là la porte d'entrée du microbe.

C'était un pneumocoque particulièrement virulent, presque tous les liquides ont donné une culture positive, et il donnait une glycorrachie extrêmement basse : signe défavorable.

Enfin chez cette malade il a été très difficile d'obtenir une concentration en sulfamides suffisante, et ceci avec des doses convenables du moins dans les dernières cures. Les sulfamides s'éliminaient trop rapidement aussi avec le sulfaméthyldiazine, d'élimination plus lente on pouvait espérer mieux, en fait le taux en sulfamides monte après son emploi mais pas en rapport avec la dose de médicament absorbé. Ceci a été rapporté par les auteurs à un blocage par le système réticulo endothélial, hypothèse probable puisque une injection de rouge congo fait passer la sulfadémie de 14 mmg à 18 mmg en une heure.

On peut aussi constater ici que les sulfamides n'agissent que par leur présence, et c'est une démonstration de leur action bactériostarique : aussitôt que le taux de sulfamides baissait le pneumocoque réapparaissait, lorsque les sulfamides étaient éliminés il y avait rechute.

De plus, on peut voir que les doses de médicaments

on dû être augmentées à chaque nouvelle rechute ; nous assistons à la constitution de la sulfamidorésistance chez cette malade. Et il est manifeste que les premières cures ont été conduites avec des doses trop faibles. Pour éviter cet inconvénient il faut administrer d'emblée de fortes doses de sulfamides.

Enfin puisque l'action bactériostatique risque d'être par trop insuffisante, il faut adjoindre d'autres médicaments et surtout à l'heure actuelle la pénicilline.

OBSERVATION IX

Méningite à pneumocoques consécutive à une fracture sinuso-ethmoïdale. Amélioration puis rechute rapide après pénicilline. Guérison par fermeture de la brèche ostéo-méningée et nouveau traitement pénicillé.

MM. Ch. Mattei, J. E. Paillas, M. Tristani et Mme Bourdoncle. (*S.M.H.P.* 1946, p. 164).

Par... Joseph, 21 ans, subit le 10 octobre 1945 un traumatisme cranien : choc sur la région fronto-orbitaire droite, sans plaie cutanée, coma immédiat. En reprenant connaissance 4 heures plus tard il vomit du sang.

A l'examen il présente un énorme hématome orbito-palpébral droit, mais l'amélioration s'affirme et au 5e jour il constate une cécité à droite, due à la section du nerf optique droit au niveau du canal optique. 14 jours après l'accident : céphalée, température à 40°. Une ponction lombaire révèle une méningite à pneumocoques.

Le 26 octobre il est plongé dans un coma méningitique aigu. On lui administre alors de la pénicilline (20.000 U. O. intra-rachidiennes 2 fois par jour, 20.000 unités

intra-musculaires toutes les 3 heures, et 8 grs par jour de sulfadiazine per os).

Le lendemain chute thermique à 38° et retour de la conscience. Dans les jours suivants l'amélioration se poursuit.

Quand le 1er novembre dans la soirée il fait une ascencion thermique à 40° et entre rapidement dans le coma. On pense alors à la possibilité d'une fracture au niveau de la paroi postérieure du sinus frontal droit, au niveau du traumatisme initial, l'examen radiographique confirme l'hypothèse.

En attendant l'intervention pratiquée le lendemain matin, on fait 200.000 U. O. de pénicilline intra-rachidienne en 4 injections. La température baisse en quelques heures à 37°, mais il est toujours dans le coma quand on l'opère.

Le malade avait reçu dans cette première période 2.905.000 unités de pénicilline, dont 405.000 en intra-rachidiennes, et 26 grs de sulfadiazine.

L'intervention confirme le diagnostic, on sutures la fracture et on profite de la brêche osseuse pour injecter 20.000 U. O. de pénicilline dans le ventricule et 20.000 sous la duremère, puis on trépane et on curette le sinus droit rempli d'un pus verdâtre.

Dès le soir la conscience est revenue, le syndrome méningé regresse rapidement Le liquide céphalo-rachidien est clair au bout de 48 heures. Le malade reçoit encore après l'intervention 1.060.000 U. O. de pénicilline intra-musculaire et 265.000 unités intra-rachidiennes.

L'opéré quitte le service le 28 novembre guéri, ne gardant comme séquelles qu'une atrophie optique droite définitive conséquence de la blessure du nerf par la fracture du canal optique.

Cette observation est à rapprocher de la 8e. Ici aussi c'est une méningite à pneumocoques tenace, à rechute, qui n'a pu être définitivement guérie qu'après intervention sur le foyer septique source continue du microbe infectant.

C'est une méningite pneumococcique survenue 14 jours après un traumatisme violent sur la région fronto-orbitaire droite, chez un jeune homme de 21 ans.

Elle a été traitée par pénicilline et sulfadiazine en quantités suffisantes et s'améliore d'aillleurs rapidement une première fois, puis c'est une rechute brutale alors que la guérison paraissait assurée.

C'est alors que l'on repense à la possibilité d'une fracture du crâne méconnue, au niveau du traumatisme initial. Une radiographie confirme le diagnostic. Un traitement pénicillé intense précède l'intervention. Celle-ci permet de suturer la fracture, de curetter le sinus infecté et d'injecter à la faveur de la brêche 40.000 U. O. de pénicilline, moitié intra-ventriculaires et moitié sous-duremériennes. On continue la pénicilline après l'intervention et la guérison survient rapidement.

Cette observation comme la précédente nous montre combien est redoutable la communication des espaces sous arachnoïdiens et des cavités septiques de la face.

Le traitement pénicilline-sulfamides avait jugulé une première poussée de méningite mais il ne peut lutter contre la réinfection permanente des méninges par le foyer septique. Il faut donc supprimer ce foyer, suturer la fistule.

Enfin on a pu porter la pénicilline au point même où naissait l'infection, et l'on sait que son action est encore bien plus efficace localement que par voie parentérale. Ceci explique la rapide guérison du malade.

Cette observation met en évidence que toutes les méningites secondaires devront être traitées, non seulement au point de vue méningite, mais encore qu'il faudra en rechercher l'étiologie exacte, et chaque fois que ce sera une affection chirurgicale qui sera en cause : sinusite, infection de l'oreille, abcès, etc... traiter par les moyens classiques la lésion initiale en même temps que l'on pratiquera la pénicillothérapie locale.

TRAITEMENT

A) SULFAMIDES

Nous avons parlé de l'apparition des sulfamides et de l'influence prépondérante qu'ils ont eue sur l'amélioration du pronostic des méningites à pneumocoques.

Ici nous voulons énumérer rapidement leurs principales propriétés et les directives pratiques du traitement qui en découlent.

A l'heure actuelle les principaux sulfamides employés en France sont :

— Le *paraaminophénylsulfamide* (1162 F), connu en spécialité sous les noms de : *Septoplix, Néo-Coccyl, Lysococcine, Sulfagone, Bactéramide.*

— Le *paraaminophénylsulfamidopyridine* (693 R P), en spécialité : *Dagénan, Sulfapyridine.*

— Le *paraaminophénylsulfamidothiazol* (2.090 R P), en spécialité : *Thiazomide, Cibazol, Sulfathiazol.*

— Le *paraaminobenzènesulfonylthiourée* (2.255 R P), en spécialité : *Fontamide.*

— Le *paraaminophénylsulfamidopyrimidine,* en spécialité : *Adiazine, Sumédine* (2.632 R P).

On ne les trouve qu'en spécialité, le plus souvent sous la forme de comprimés dosés à 0 gr. 50. Ils se prescrivent en grammes et per os.

Certains possèdent une forme injectable et peuvent être administrés par voie sous-cutanée, intra-veineuse ou intra-musculaire. Quelques-uns enfin possèdent une solution injectable par voie intra-rachidienne.

Citons : le *paraphénylpropylamino benzène sulfamide* α et γ *disulfonate de sodium* (*Soluseptazine* en spécialité), dérivé soluble du 1.162 F, à haute concentration (6 %), injectable par toutes voies et après dilution par voie intra-rachidienne.

Le *693 R P en solution sodée*, injectable seulement par voie intra-musculaire, dangereux par voie intra-rachidienne.

Le 2.090 R P (*Paraaminobenzène sulfamido thiazol*) possède une solution à 20 %, mais ne peut s'employer par voie intra-rachidienne.

Le 2.255 R P, possède un dérivé soluble à 33,3 %, connu sous le nom de *Solufontamide* mais ne s'injecte pas non plus par voie intra-rachidienne.

Il en est de même enfin pour le 2.632 R P, dont le dérivé sodé soluble à 20 % (*Solumédine*), doit être réservé aux injections intra-musculaires profondes ou intra-veineuses.

En général le traitement de base se fait par voie buccale ; à défaut, en cas de coma par exemple, on s'adressera à la voie intra-musculaire, voire intra-veineuse, mais en présence de méningite il y aura intérêt à y joindre, surtout au début, les injections intra-rachidiennes quotidiennes.

Cependant le produit diffuse dans les espaces sous-arachnoïdiens. Nous avons vu d'ailleurs dans les observations précédentes plusieurs succès avec un trai-

tement uniquement per os, même dans des cas graves, avec coma, délire et liquide céphalo-rachidien purulent.

Il n'en est pas moins vrai que la base de la thérapeutique étant d'amener dans les humeurs une concentration en sulfamides suffisante pour empêcher les microbes de se reproduire, si on les porte dans le canal rachidien, à l'endroit même où cette concentration doit être élevée, les chances de réussite seront plus grandes.

Enfin si les sulfamides diffusent très rapidement dans tout l'organisme, ils s'éliminent par les reins très rapidement aussi. Aussi faut-il répéter les doses, quelles que soient leurs voies d'apport, à intervalles réguliers et assez rapprochés dans les 24 heures. Toutes les 3 heures par exemple, parfois toutes les 2 heures, sans interruption jour et nuit. Au moins quotidiennement quand on s'adresse à la voie intra-rachidienne.

En effet les sulfamides semblent n'agir que par leur présence, en empêchant, tant qu'ils sont en quantité suffisante dans l'organisme, les microbes pathogènes de se diviser et de proliférer. Dès que leur taux baisse dans les humeurs, sang ou liquide céphalo-rachidien, les microbes réapparaissent. Plusieurs des observations précédentes en sont un exemple.

Leur dosage, tant dans le sang que dans le liquide céphalo-rachidien, se fait aisément au laboratoire. On l'exprime en mmg %.

D'ailleurs il n'y a pas un rapport mathématique entre la dose de sulfamides ingérée et le taux de sul-

fadémie ou de sulfamidorachie : chez certains malades on obtient facilement des concentrations de 30, 50 et même 60 mmg % (obs. de MM. de Gennes, Mahoudeau, Ch. Laroche et Courjaret, *Bull. S.M.H.P.*, 1945, p. 27), alors que nous avons vu, dans notre 8e observation, avec des doses de sulfamides de 15 gr. par jour n'obtenir péniblement que 14 mmg % de sulfamidorachie.

Cependant si nous passons rapidement en revue nos observations, nous remarquons que, à part la 8e, où il semble y avoir eu blocage des sulfamides, le taux de la sulfamidémie et de la sulfamidorachie semble suivre dans une certaine mesure les quantités de sulfamides ingérées ou reçues dans les 24 heures.

Dans notre 3e observation nous obtenons une sulfamidorachie de 20 mmg % avec 8 grs de 1.162 F et 20 cc de Soluseptoplix à 0,85 % intra-rachidiens. Puis elle passe à 56 mmg % avec 12 grs de Sulfapyrimidine et 6 grs de 1.162 F, et enfin elle atteint 64 mmg % en continuant les mêmes doses pendant 7 jours. Ici il faut considérer d'ailleurs l'action particulière de l'Adiazine, mais nous y reviendrons.

D'ailleurs malgré ces concentrations les pneumocoques poussent toujours au début et il faudra les maintenir à ce taux pendant 3 jours pour obtenir la stérilisation du liquide.

Dans la 4e observation nous obtenons une stérilisation du liquide avec une sulfamidorachie à 26 mmg %, obtenue avec 37 gr. d'Adiazine pendant 4 jours, chez une adulte. Ici donc une forte dose d'Adiazine ne donne pas l'énorme concentration obtenue dans le cas

précédent. Il faut dire qu'elle n'a été donnée que 4 jours et l'on sait que l'Adiazine, à l'encontre des autres sulfamides, a tendance à s'accumuler.

Dans la 5e observation la sulfamidémie est à 30 mmg %, la sulfamidorachie à 17 mmg %, avec 15 gr. d'Adiazine par jour et le liquide céphalo-rachidien se stérilise.

La 6e observation nous donne une sulfamidorachie à 52 mmg % avec une dose de sulfamides considérable, 1 gr. 20 par kg chez un enfant pensant 6 kg 300, d'ailleurs sans effet sur le pneumocoque qui continue à pousser.

Dans la 7e observation la sulfamidorachie est à 12 mmg % avec 53 gr. d'Adiazine en 4 jours. Le liquide se stérilise, mais la pénicilline était employée en même temps.

Dans la 8e observation la sulfamidémie est à 2 mmg %, la sulfamidorachie à 1 mmg, avec 6 gr. de Soludagénan et 20 cc de Soluseptoplix chez un adulte de 60 kg. Aevc 10 gr. de thiazomide et 2 ampoules de Soludagénan la sulfamidémie monte à 8 mmg %, la sulfamidorachie à 5 mmg %. Avec 15 gr. de sulfadiazine la sulfamidémie est à 12 mmg %, la sulfamidorachie à 8 mmg, puis avec la prolongation de la cure la sulfamidémie atteint 14 mmg % et la sulfamidorachie 12 mmg %. Enfin après une injection intra-veineuse de rouge congo, la sulfamidémie passe en une heure de 14 mmg à 18 mmg %. Le pneumocoque continue à cultiver.

Ce qui frappe aussi c'est que des concentrations relativement faibles de la sulfamidorachie stérilisent

certains liquides, tandis que d'autres restent microbiens avec de fortes concentrations. Ici une notion importante intervient : celle de la *sulfamidorésistance* de certains microbes.

Tous les microbes ne sont pas également sensibles à l'action des sulfamides. Certains, comme le gonocoque sont très sensibles, d'autres comme le B. K. ne le sont pas du tout. Le pneumocoque n'est pas très sensible.

Mais même parmi les microbes sensibles il est des souches qui spontanément ne réagissent pas aux sulfamides, et d'autres qui avec un traitement mal conduit deviennent insensibles à leur action.

Dans la 6e observation le pneumocoque était sulfamidorésistant d'emblée, puisqu'au laboratoire il poussait dans un milieu contenant 450 mmg de sulfamides %. Tandis que dans la 8e observation nous voyons s'installer une sulfamidorésistance. Lors de la première cure le taux de 2 mmg % avait suffi à éclaircir le liquide. Après la 1e rechute il faut atteindre 5 mmg %, enfin dans la 3e rechute le pneumocoque résistait à une sulfamidorachie de plus de 12 mmg %.

Il semble que de faibles doses de sulfamides accoutument peu à peu le microbe à son action. Celui-ci s'en accommode et vit en bonne intelligence avec le produit, et il transmet cette résistance aux souches ultérieures.

De sorte que dans un traitement par les sulfamides, il faut commencer immédiatement par les plus fortes doses que l'on désire donner, maintenir ces doses élevées jusqu'à amélioration et ne les diminuer ensuite que lentement et régulièrement.

Quelles sont ces doses ? Elles dépendront évidemment du microbe en cause, mais aussi de l'âge et du poids du sujet.

Une dose moyenne sera :

0 gr. 20 par kg de poids pour un enfant ;
0 gr. 15 — pour un adulte ;
0 gr.10 — pour un vieillard.

Ces doses seront considérées comme un minimum pour une affection grave. Il faudra les augmenter beaucoup si l'infection est très virulente. Pour une méningite pneumococcique par exemple, chez un adulte de 60 kg on donnera 15 gr. par jour de sulfamides. Ce qui augmente les doses moyennes dans une proportion de 3 à 5.

D'ailleurs ici intervient la plus ou moins grande tolérance de l'organisme vis-à-vis du médicament. Car une thérapeutique aussi active n'est pas sans inconvénients et on signale comme complications possibles de l'acidose, de la cyanose, des réactions cutanées pouvant aller jusqu'à l'érythème noueux, de la leucopénie, parfois de la fièvre, des néphrites avec anurie, sans parler des inconvénients moins graves, mais compliquant singulièrement le traitement par voie buccale, les nausées et les vomissements parfois incoercibles.

Il convient de faire une place à part au dernier sulfamide en date : le paraaminophényl sulfamide 2 pyrimidine, en spécialité : Adiazine, Sumédine, Sulfadiazine.

Le nombre d'observations qui lui sont consacrées montrent assez son efficacité.

C'est un corps voisin du Dagénan, synthétisé en 1940, incolore, très peu soluble dans l'eau, très peu toxique.

Ses succès ne paraissent pas liés à un pouvoir microbicide spécial, mais à la grande tolérance de l'organisme à son endroit. Nous avons vu des malades absorber en 2 mois 500 gr. de méthyldiazine sans aucun trouble, d'autres pour qui on avait envisagé d'abandonner la sulfamidothérapie à cause des accidents d'intolérance, supporter sans inconvénients des doses beaucoup plus élevées d'Adiazine.

A cela il faut ajouter une élimination lente, de sorte que lorsqu'elle est donnée d'une manière continue chaque administration rehausse le taux de sulfamidémie et de sulfamidorachie avant que les premiers milligrammes ne soient éliminés, et que ce taux monte rapidement et dépasse ce qu'on peut obtenir avec les autres sulfamides.

Mais son absorption est aussi plus lente, bien que les auteurs ne soient pas d'accord sur les chiffres. Certains estiment à 3 ou 4 heures le temps nécessaire pour obtenir le taux maximum dans le sang, mais pour d'autres il faudrait 20 heures ! Quoiqu'il en soit l'absorption est certainement plus longue qu'avec les autres sulfamides.

Donc : absorption lente, élimination lente, absence de toxicité, vont dominer les principes du traitement par la sulfaméthylpyrimidine.

Absorption lente : dans les cas graves et urgents il y aura intérêt à lui adjoindre au début un sulfamide genre 1162F, passant rapidement dans les tissus.

Elimination lente : elle permettra d'atteindre des concentrations fort élevées par accumulation dans l'organisme.

L'absence de toxicité : permettra d'administrer de fortes doses et de maintenir des traitements prolongés comme l'exige la méningite pneumococcique.

Pour le reste il se comporte comme les autres sulfamides : il diffuse dans tout l'organisme y compris les liquides pathologiques (liquide pleuraux ou d'ascite). Il diffuse aussi dans le liquide céphalo-rachidien, où il atteint une concentration qui est habituellement la moitié de celle du sang. Cependant, l'inflammation des méninges semble agir comme une barrière, et dans ce cas la diffusion serait moins rapide. On aura donc intérêt là aussi, à lui associer des injections intra-rachidiennes, avec une solution de sulfamide appropriée, le 1162F par exemple. Moyennant les quelques réserves indiquées plus haut, son mode d'emploi est le même que celui des autres sulfamides, et on prendra les mêmes précautions pour tous.

On évitera d'instituer simultanément une cure aurique ou arsenicale pouvant amener une agranulocytose, on n'adjoindra pas d'une manière prolongée pyramidon ou quinine, on supprimera médicaments ou aliments donnant des déchets soufrés, pour éviter la sulfhémoglobine, enfin et surtout on fera boire beaucoup le malade et on lui administrera de fortes doses de bicarbonate de soude, car le grand danger ici est l'anurie.

Anurie qui semble être due à la recristallisation du produit dans les tubes urinifères. Souvent précédée

d'oligurie ou d'hématurie elle commande l'arrêt immédiat du médicament, l'alcalinisation massive avec boissons abondantes et dans les cas très graves, lavages du bassinet avec sérum physiologique ou eau bicarbonatée.

Nous avons vu 2 fois cette complication dans nos observations : Une anurie dans notre observation personnelle chez une malade de 74 ans avec des doses minimes d'Adiazine. Une oligurie avec 53 gr. d'Adiazine en 4 jours chez un homme jeune, d'ailleurs guéries l'une et l'autre sans séquelles.

Chez notre malade tout a régressé, avec 5 injections intra-veineuses de scillarène associé à du sérum glucosé. Quant à l'oligurie un simple régime diurétique a suffi à provoquer une diurèse en 48 heures. Ces 2 complications se sont produites avec pourtant des doses minimes, surtout en ce qui concerne notre malade. C'est que, dans le déclanchement de cette complication, l'état antérieur du rein a une grosse importance, et ici l'âge et la notion d'une tension à 20-11 expliquent un certain degré de sclérose rénale.

Par contre le malade de M. de Gennes (5e observation) a pu recevoir en 2 mois 500 gr. de sulfaméthyldiazine sans présenter aucun trouble.

Enfin, nous avons mentionné au début de cette thèse, la fréquence et la gravité des rechutes dans la méningite à pneumocoques.

Cette tendance existe toujours malgré les nouvelles thérapeutiques ; et cette éventualité doit dominer toute la conduite du traitement. Considérant en effet que les sulfamides semblent n'agir que par leur pré-

sence, comme bactériostatiques, dès qu'ils disparaissent des humeurs, leur action cesse elle aussi. Les microbes ont bien cessé de se reproduire, mais peuvent résister quand même et ne pas tarder à reprendre toute leur virulence.

Aussi faut-il envisager des traitements longtemps prolongés, après l'amélioration clinique et bactériologique.

Tout ceci apparaît très nettement en parcourant nos quelques observations.

Dans la 3e, le traitement est prolongé 15 jours après stérilisation du liquide céphalo-rachidien, avec des doses lentement et régulièrement décroissantes de sulfamides.

La 4e observation nous montre une méningite à pneumocoques, ayant duré 4 mois et demi, évoluant sous l'influence d'un traitement sulfamidé intensif, en alternances d'améliorations et de rechutes.

Dans la 5e observation, c'est une rechute brutale après 36 heures d'interruption d'un traitement pourtant suffisant et soigneusement dégradé. Cette rechute jugulée, forts de l'expérience on a continué le traitement sulfamidé intense pendant 6 semaines, en le diminuant lentement et régulièrement.

Donc il faut prolonger de 8 à 15 jours, parfois beaucoup plus la dose efficace après l'amélioration, et la diminuer lentement en vérifiant à plusieurs reprises, si le liquide de ponction reste toujours stérile. Ainsi nous voyons dans la 5e observation, qu'il a fallu maintenir pendant plus de 2 mois une sulfamidorachie atteignant 17 mmgr. %, pour assurer une guérison définitive.

B) PENICILLINE

Nous avons déjà esquissé rapidement l'histoire de la pénicilline. Ici nous nous proposons d'indiquer brièvement ses principales propriétés biologiques et les conséquences qui en découlent pour son emploi en thérapeutique.

La pénicilline est extraite du liquide que produit une moisissure, le Pénicillum Notatum poussant sur des milieux appropriés.

Après une préparation minutieuse, on obtient une poudre jaune, plus ou moins foncée, très altérable qui est un sel de pénicilline. Il y a 7 sels de pénicilline, mais seuls ceux de Calcium et de Sodium sont fabriqués sur une grande échelle et se trouvent dans le commerce.

On a aussi obtenu 3 pénicillines sous forme cristallisée, qu'on appelle en Angleterre, Pénicilline 1, 2 et 3, et aux Etats-Unis, Pénicilline F, G et X. Cette pénicilline cristallisée possède une puissance énorme, malheureusement sa préparation coûte extrêmement cher.

Un milligramme de Pénicilline sodique cristallisée, isolée la première par Mc Phillamy et Wintersteiner aux Etats-Unis a été déposé à Londres comme étalon international.

La pénicilline est mesurée en unités de pouvoir d'inhibition. C'est-à-dire le pouvoir d'empêcher la poussée d'un microbe connu dans un milieu spécial.

Pour chercher une mesure de cette unité, presque chaque expérimentateur a mis au point une méthode

personnelle. Les uns comme Heatley provoquent une zone d'inhibition dans une culture sur milieu solide, procédé simple, rapide et ne demandant pas trop d'aseptie.

D'autres se servent d'un milieu liquide, nécessitant des dilutions successives et exigeant une très grande aseptie.

D'autres enfin se servant comme témoin de streptocoque hémolytique observent l'hémolyse d'une suspension de globules rouges de mouton.

Pratiquement on retient surtout deux unités pour la mesure de la pénicilline :

L'unité Oxford : c'est la quantité de pénicilline qui à la dilution de 1 pour 50 est capable d'inhiber complètement la poussée d'une souche standard de staphylocoques dorés.

L'unité standard internationale : c'est l'unité spécifique d'une pénicilline contenue dans 0, 6 microgramme de l'échantillon de pénicilline international. Cet échantillon du poids de 8 grammes est déposé à l'Institute for Médical Research. Il équivaut à 1.660 unités Heatly par milligramme.

Quant à l'unité Heatly, c'est la quantité de pénicilline nécessaire pour provoquer une zone d'inhibition de 24 mms dans une culture sur gélose de staphylocoques dorés, après 12 à 18 heures d'étuve.

La pénicilline se présente sous forme de sel cristallisé de Na ou de Ca, de couleur jaune ou brunâtre, en flacons de 100.000, 200.000 ou 500.000 unités oxford, fermés par un obturateur de caoutchouc. On intro-

duit le solvant, (eau distillée ou solution isotonique), directement dans le flacon à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stérilisée.

La solution conservée à la glacière se gardera active pendant 24 heures.

On peut injecter la solution de pénicilline par les voies : intra-veineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, intra-rachidienne, localement : plaie infectée, cavité péritonéale, plèvre, etc..., par les voies respiratoires où le véhicule devient un brouillard : aérosol. Elle est inactive par voie rectale, où elle serait détruite sur place par une enzyme sécrétée par le coli bacille. Inactive aussi par voie buccale, car elle est détruite par les acides. A cause de la commodité de cette voie d'administration, les auteurs ont cherché à obvier à cet inconvénient. C'est l'acidité du suc gastrique qui semble s'opposer à son action, aussi ont-ils essayé de la neutraliser par ingestion simultanée de bicarbonate de soude, d'inclure le médicament dans des dragées, ou de l'administrer en suspension huileuse.

En mai 1945 Moses a préconisé une méthode d'absorption de pénicilline concentrée, (100.000 U. O. dans 5 cc d'eau) par les muqueuses de la bouche, du pharynx et de l'œsophage. La résorption serait instantanée.

Mais pratiquement on administre la pénicilline par voie parentérale.

On peut employer la méthode d'injections séparées, qui donne en quelques minutes la concentration maxima dans le sang, concentration qui va ensuite s'abaisser régulièrement et devenir inexistante au bout de 3 heures.

Ou la méthode des injections continues, intra-veineuses ou intra-musculaires, elle donne plus ou moins rapidement suivant la voie employée, une concentration qui reste constante pendant toute la durée de la perfusion. Cette dernière méthode est économique, mais elle demande une surveillance continue du malade qu'on ne peut guère assurer qu'en milieu hospitalier.

Pratiquement en clientèle, on s'adressera à la voie intra-musculaire. Mais il faudra répéter les injections au moins toutes les 3 heures jour et nuit, pour maintenir un taux suffisant de pénicilline dans l'organisme.

Devant la complication pratique qu'apporte aussi bien au malade qu'au personnel soignant, l'obligation de piqûres aussi répétées, on s'est efforcé de mettre au point un artifice permettant de retarder l'élimination du médicament et de ne faire qu'une seule injection par jour, voire deux, dans les cas très graves.

Dans un premier stade, on a essayé de ralentir l'élimination urinaire par inhibition partielle de la sécrétion rénale, en s'adressant soit à l'aminohypurate de sodium (Beyer), soit à l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, (Nœhling, Linker et Lick), soit à l'acide benzoïque (Bronfenbrenner et Favour).

D'autres auteurs retardent l'absorption du médicament au siège même de l'injection en provoquant à cet endroit une vaso-contriction, soit par application locale de glace, (Trumper et Hutter), soit en pratiquant une injection d'adrénaline en même temps que celle de pénicilline (Garvin), soit en introduisant le médicament dans l'articulation du genou (Bagley).

Enfin, c'est vers le véhicule même de la pénicilline que l'on s'est tourné, et l'on a remplacé le véhicule aqueux par diverses mixtures se résorbant lentement. Romansky par exemple, assisté par Rittman, a mis au point une formule de suspension de 300.000 U. O. de pénicilline calcique dans 1 cc d'huile d'arachide et 4,8 % de cire blanche. Les avantages en paraissent nombreux. D'abord la formule de Romansky se présente prête à l'injection, ne nécessitant pas de manipulations, elle se conserverait à la température normale pendant très longemps, (un an à 25°, 9 mois à 37°), sans nécessiter l'emploi de la glacière. Enfin et surtout elle réaliserait une concentration sanguine efficace pendant plus de 24 heures. C'est peut-être la pénicilline de l'avenir.

Malgré sa diffusion rapide, la pénicilline, à l'inverse des sufamides, ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien. Peut-être cependant un certain degré d'inflammation des méninges permet-il une légère perméabilité. A cette hypothèse répond une observation récente de MM. Jean Paraf, S. Lewi et R. Robineaux. Ces derniers présentent une méningite à pneumocoques, survenant à la 36e heure d'une pleurésie purulente à pneumocoques, chez une femme enceinte de 32 ans. Cette malade traitée uniquement par 500.000 unités Oxford intra-musculaires et 100.000 U. O. intra-pleurale a vu sa méningite guérir en 12 heures sans aucune injection intra-rachidienne. Ici donc on doit penser à une rupture de la barrière méningée sous l'influence de l'infection, qui a permis à la pénicilline de pénétrer jusqu'aux centres nerveux.

Mais de tels faits sont rares, aussi dès 1942 on a

commencé à administrer la pénicilline par voie intra-rachidienne.

Quand on traite une méningite, on emploiera le traitement général intra-musculaire, en injections régulièrement espacées au cours des 24 heures, mais on doublera toujours ce traitement d'un indispensable traitement local, en introduisant la solution de pénicilline dans le canal rachidien, ou si un blocage se produit, directement dans les ventricules latéraux après trépanation. S'il n'y a pas de blocage, la pénicilline passe de l'espace sous-arachnoïdien au ventricule latéral et inversement.

L'expérience a montré que 4.000 U. O. introduites par ponction ventriculaire donnent encore après 24 heures, une concentration dans le liquide céphalo-rachidien de 0, 4 unités par cc.

La pénicilline est excrétée par les reins, probablement au niveau des tubuli. On la retrouve également mais en petite quantité dans la bile et la salive, mais pas dans le suc pancréatique ni dans les larmes.

Nous avons vu que cette élimination est rapide puisqu'au bout de 3 heures il n'y a plus de traces décelables de pénicilline dans le sang. Cette élimination est beaucoup moins rapide dans le liquide céphalo-rachidien. Aussi pourra-t-on se contenter d'une ou au plus deux injections intra-rachidiennes par 24 heures, tandis qu'on devra renouveler toutes les 3 heures la pénicilline intra-musculaire.

La pénicilline n'agit pas sur tous les microbes. Les plus sensibles sont en général les organismes et les coccis à gram positif, sans que cela soit d'ailleurs une règle absolue.

Pour ne citer que les principaux microbes sensibles à son action nous énumérerons : le streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque, le méningocoque, le gonocoque ; les spirochètes et certains champignons, également quelques anaérobies.

Sur les organismes sensibles elle jouit d'un pouvoir anti-microbien considérable, même diluée un million de fois elle empêche certains microbes de pousser. De plus elle est indifférente au milieu dans lequel elle agit. Son activité est la même dans le sérum, le sang et le pus.

Cependant, il faut savoir que la pénicilline n'est stable qu'entre les ph 2 et 5. Le pus a un ph à 5, 2 ; si artificiellement on fait remonter ce ph, la pénicilline sera plus active.

Enfin, elle agit à des températures très différentes, depuis 4° jusqu'à 42°, mais elle est d'autant plus active que la température s'approche davantage de 42°.

Son action anti-microbienne est encore mal connue. Pour certains elle serait bactériostatique, pour d'autres bactériolytique. La question n'est pas encore tranchée.

Il semble enfin, que l'action anti-microbienne soit sensiblement indifférente à la concentration au delà d'un certain taux minimum. Il n'y a donc aucun intérêt à employer des concentrations trop élevées.

Nous avons vu que tous les microbes n'étaient pas sensibles à son action ; même, certains comme le colibacille sécréteraient une enzyme qui détruirait toute trace de pénicilline dans un milieu.

Enfin, tout comme nous avons vu s'établir une sul-

famido-résistance, il peut, dans les mêmes conditions, (dose insuffisante de médicament), se produire une pénicillo-résistance.

Le pneumocoque est plus sensible à l'action de la pénicilline qu'à celle des sulfamides ; bien plus, les souches de pneumocoques devenues résistantes aux sulfamides peuvent rester sensibles à la pénicilline, et inversement celles qui ont acquis une résistance à la pénicilline peuvent rester sensibles à l'action des sulfamides. D'ailleurs cette pénicillo-résistance d'une souche ne semble pas être une qualité permanente, et des microbes qui ont acquis une pénicillo-résistance pourraient redevenir pénicillo-sensibles, si on cessait de les mettre en contact assez longtemps avec la pénicilline.

La pénicilline ne paraît toxique pour l'organisme, ni avoir d'action nocive vis-à-vis des leucocytes et des tissus, même à fortes concentrations. Au moins aux doses thérapeutiques.

Cependant, Florey et Madame Florey en 1943, ont parfois constaté pendant le traitement, une élévation du taux de l'urée dans le sang. Elévation transitoire d'ailleurs. Pour quelques-uns la pénicilline inhiberait l'action de l'uréase. Pour d'autres, ce serait le surmenage demandé aux organes chargés de l'élimination (foie en particulier), qui seraient débordés par une brusque décharge de toxines et de produits de résorption.

Comme autres manifestations d'intolérance on peut encore citer : l'urticaire généralisé, sans atteinte de l'état général, qui ne commande pas l'ar-

rêt du traitement, des réactions fébriles semblant dues aux impuretés, des thrombophlébites dans la pratique des perfusions intra-veineuses continues.

A ces manifestations peuvent s'ajouter l'observation de crises asthmatiformes fort graves observées une fois après la fin d'un traitement très important (2.400.000 U. O. en 60 doses). Crises d'asthme dont la plus forte menaça la vie du malade. (Price, Mc Nairy et White).

Enfin, le médecin général Cairns, dans un article publié dans le « Lancet » du 20 mai 1940 signale déjà le danger d'user de trop fortes doses, pour les injections intra-rachidiennes ou ventriculaires. Ces accidents d'ailleurs sont imputés par lui aux impuretés contenues dans les premières pénicillines employées. Ils consistèrent en érythèmes en plaques, apparaissant et disparaissant sur le tronc et les membres, en sueurs profuses, vomissements et tachycardie, le tout durant une vingtaine de minutes. Chez un malade à la suite de ces phénomènes apparurent des signes cérébraux, une débacle intestinale, de la confusion avec de la dysarthrie, des alternatives de nystagmus fin et rapide et du trouble du rythme respiratoire. Puis une hémiparésie transitoire suivie d'une paralysie du voile du palais et une dysphagie prononcée qui durèrent 2 mois.

Enfin, 3 sujets à méninges normales ayant reçu 8 cc, d'une solution contenant 500 U. O. par cc, présentèrent une hyperleucocytose stérile dans le liquide céphalo-rachidien et des symptômes de méningite pendant 48 heures.

Notre malade, d'ailleurs, a présenté au cours de son traitement de pénicilline intra-rachidien, une petite hémorragie méningée, symptomatique d'une irritation séreuse, qui a guéri facilement après l'arrêt du traitement local.

MM. Martin, Sureau et A. Millet parlant du traitement des méningites aiguës de l'enfance, au XI[e] Congrès des Pédiatres de langue française, tenu à Lyon les 22, 23 et 24 mai 1947, disent que : « Les injections intra-rachidiennes, sous-occipitales, et intra-ventriculaires de pénicilline, provoquent des accidents : convulsions, paralysies, hémorragies... »

M. Salazar de Souza au même Congrès dit encore : « Avec les solutions concentrées (20.000 U. O. par cc), on a parfois des réactions de méningite aseptique avec fièvre qu'il faut distinguer des vraies rechutes ».

A l'étranger Johson et Walker injectant 50.000 U. O. de pénicilline dans les ventricules latéraux d'un enfant de 22 mois, notent un collapsus ventriculaire avec coma suivi de convulsions des bras, des jambes et du cou pendant plusieurs heures. 24 heures après, une nouvelle injection de 15.000 U. O. détermine de nouveau, 4 heures après, des secousses convulsives du bras et de la jambe gauche, durant encore plusieurs heures.

Dans la séance de l'Académie de Médecine du 31 octobre 1947, MM. Ch. Mattel et Roland Simonin décrivent des accidents survenus chez des malades atteints de méningites à pneumocoque, et traités par injections intra-rachidiennes.

Les accidents immédiats seraient plus graves : douleurs vives le long de la colonne vertébrale, irradiant

vers les membres inférieurs, imputables semble-t-il aux pénicillines de couleur brunâtre.

Parmi les accidents tardifs ils signalent 2 cas de rétention vésicale durant 48 heures, quelques jours après la fin de la pénicillothérapie intra-rachidienne.

Sur 9 malades ayant fait des complications dues au traitement, ils auraient noté 8 cas d'irritation méningée.

Soit sous forme de méningite pénicillinique, au cours du traitement : reprise net du syndrome méningé, avec lymphocytose et couleur jaune serin du liquide céphalo-rachidien.

Soit une méningite pénicillinique, après guérison et fin du traitement, déclenchée par une injection de consolidation.

Soit fièvre prolongée et syndrome méningé, persistant malgré un traitement bien conduit, et ne cédant qu'à l'arrêt du traitement pénicillé.

Ce qui permet de différencier ces méningites pénicilliniques de la méningite pneumococcique, c'est l'hyperalbuminose avec lymphocytose modérée et l'absence de germes.

Enfin, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, dans la séance du 15-11-47, de Sèze présente une observation concernant une malade soignée pour méningite cérébro-spinale à méningocoques, par soludagénan et pénicilline en voie intra-musculaire et intra rachidienne. A la 5e injection intra-rachidienne, la malade fait brusquement, au moment même de l'injection, une perte de connaissance transitoire, suivie d'une paraplégie flasque avec abolition de la motricité et de la sensibilité.

Dans les jours suivants, le liquide céphalo-rachidien devient xanthochromique, puis impossible à retirer. La paraplégie a régressé incomplètement.

Le mécanisme invoqué ici comme le plus probable, est un œdème aigu méningo-médullaire suivi de pachyméningite.

De tels accidents sont très rares et observés seulement avec de fortes doses de médicament, ce qui n'était pas le cas ici.

Nous voyons donc que l'injection intra-rachidienne de pénicilline, n'est pas toujours absolument inoffensive, comme beaucoup auraient tendance à le croire, mais étant donné la gravité des cas dans lesquels on est conduit à l'appliquer, ces accidents ne doivent pas faire supprimer cette voie d'introduction, seulement ils doivent inciter à la prudence.

Enfin, on peut avoir des insuccès dans le traitement de la pénicilline :

1°) Le microbe est insensible. Il y a donc un gros intérêt à avoir un contrôle bactériologique précis.

2°) Si les injections sont trop espacées ou les doses trop faibles.

3°) Si la pénicilline a été mal conservée.

4°) Enfin, si une zone infectée échappe à son action. Nous avons vu l'intérêt dans les 2 dernières observations de drainer et de nettoyer chirurgicalement les foyers initiaux des méningites et d'y porter localement la pénicilline. Les collections purulentes enkystées, en effet, comme c'est le cas dans les cavités de la face ne reçoivent pas de pénicilline injectée par la voie parentérale.

ACTION SYNERGIQUE de la PENICILLINE ET DES SULFAMIDES

Dans quelques-unes de nos observations et en particulier dans notre observation personnelle, nous avons vu associer la pénicilline aux sulfamides.

En effet, dès 1943, Ungars concluait que l'effet de la pénicilline sur le staphylocoque et le streptocoque était doublé en présence de sulfapyrimidine, même pour une concentration de pénicilline insuffisante par elle-même.

Ceci s'explique peut-être par leurs propriétés biologiques bien différentes.

Les sulfamides sont inactifs dans les milieux contenant l'acide para-amino-benzoïque ; dans les mêmes conditions l'action de la pénicilline n'est pas entravée.

Les propriétés bactéricides des sulfamides diminuent quand le nombre des microbes augmente, nous avons vu que la pénicilline n'est pas influencée par le nombre de germes.

Quoiqu'il en soit la question n'est pas tranchée. Mais si certains auteurs s'en tiennent à la pénicilline seule, depuis ces derniers mois la majorité semble s'être ralliée à l'association sulfamide pénicilline.

MM. Martin, Sureau et Millet au XI[e] Congrès des

Pédiatres de langue française, disent que dans le traitement des méningites à pneumocoques, les sulfamides, de préférence les diazines et, la pénicilline, localement et par voie générale doivent être associés : car la pénicilline administrée isolément, à l'exclusion de tout autre traitement donne des résultats très comparables, souvent même inférieurs à ceux obtenus par les sulfamides.

M. Gérard Lefebvre est du même avis.

MM. R. A. Marquézy et Boeswilwald apportent des statistiques impressionnantes : sur 19 méningites à pneumocoques, 10 sont traitées par les sulfamides simples : 10 décès, 9 par sulfamides et pénicilline associés : 4 guérisons.

MM. Lelong, R. Joseph, A. Rossier et F. Alison, insistent aussi sur le traitement mixte, sur 6 cas de méningites à pneumocoques, traitées avec l'association médicamenteuse ils obtiennent 3 guérisons.

Pour M. E. Gorter (de Leyde), le meilleur traitement de la méningite à pneumocoques semble être l'administration simultanée de sulfadiazine par la bouche, avec une injection intra-veineuse le premier jour, et de pénicilline en injections intra-rachidiennes et intra-musculaires. Avec ce traitement, il a observé 7 guérisons sur 9 méningites à pneumocoques.

Pour M. Salazar de Sousa (Lisbonne), l'association de sulfamides par voie buccale et de pénicilline intra-musculaire et intra-rachidienne est très efficace dans la méningite à pneumocoque, même chez le nourrisson. Les diazines à la dose de 0, gr. 50 par Kg sont continuées jusqu'à stérilisation du liquide, la pénicilline intra-rachidienne également.

Pour M. J. Svejcar (de Prague), la méningite à pneumocoques évoluerait en 2 phases : une 1re phase avec surtout des signes généraux et où les sulfamides peuvent suffire et une 2e phase où dominent les signes méningés, et où la pénicilline locale et générale devient la plus active.

En résumé : l'opinion la plus répandue actuellement semble être d'utiliser l'association sulfamide-pénicilline dans le traitement de la méningite pneumococcique.

SCHÉMA DE TRAITEMENT

Pour la pénicilline, voici le schéma du traitement préconisé à l'origine par Rosenberg et Arling.

Après une première ponction lombaire qui sert à établir le diagnostic, ils injectent 10.000 U. O. de pénicilline sodique dissoutes dans 10 cc de solution chlorurée isotonique légèrement tiédie. Cette injection poussée très lentement est renouvelée toutes les 24 heures, jusqu'à amélioration et stérilisation du liquide céphalo-rachidien.

Si le cas est grave on fera encore au moins 3 injections après la stérilisation complète du liquide.

Naturellement avant l'administration du médicament il faut drainer le canal rachidien, parfois le liquide est si épais qu'on est obligé d'aspirer.

Il faut compléter ce traitement intra-rachidien par un traitement général d'au moins 15.000 U. O. toutes les 3 heures par voie intra-musculaire. Cette dose sera abaissée à 10.000 unités dès l'amélioration, pour diminuer ensuite lentement, toute en continuant à surveiller l'état du liquide et les signes cliniques.

Le traitement sulfamidé pourra être conduit uniquement per os, à condition d'utiliser des doses aussi élevées que possible du médicament, jusqu'à 15 gram-

mes par jour. Pourtant, en choisissant judicieusement ses produits on pourra injecter aussi, avec avantage, des sulfamides intra-rachidiens.

Traitement actuel.

Mais nous venons de le voir il semble qu'actuellement les meilleurs résultats doivent être obtenus avec l'association systématique pénicilline sulfamide.

On s'adressera de préférence aux diazines avec lesquelles on obtient plus facilement une forte concentration de la sulfamidorachie. Diazines administrées per os à doses d'emblée aussi forte que possible (0 g 50 par kg chez l'enfant).

En même temps on fera une pénicillothérapie générale intense, par injections intra-musculaires toutes les 3 heures au moins, et comportant une dose totale allant de 200.000 U. O. à 1.000.000 U. O., suivant l'âge et la gravité de la maladie.

Enfin une à deux fois par 24 heures on procédera à une injection intra-rachidienne de 15.000 à 30.000 U. O.

Si l'on craint un cloisonnement on injectera la solution de pénicilline en sous-occipitale ou dans les ventricules latéraux après trépanation. Il faut se rappeler cependant que ces injections ne sont pas inoffensives et qu'avec de fortes doses on peut observer des accidents graves : convulsions, paralysies, hémorragie, collapsus cardiaque.

Cependant l'extrême gravité de la méningite à pneumocoques autorise à les tenter. Il faudra comme le conseille R. Martin pousser l'injection lentement et prudemment, sans à-coup. Pour que les doses aient

des chances d'agir elles ne doivent être inférieures à 20.000 U. O. chez le petit enfant, 40.000 U. O. chez l'adulte ou le grand enfant. Il y aurait semble-t-il intérêt à n'utiliser que des solutions concentrées, titrant par exemple 5.000 U. O. au cc, pour n'injecter qu'un faible volume du produit. Et que ce soit en I. R. ou en intraventriculaire, il faudra tiédir légèrement la solution.

De plus, chaque fois que l'on se trouvera devant une méningite compliquant une lésion chirurgicale, il faudra intervenir et drainer cette lésion si l'on veut obtenir la guérison. En effet la pénicilline par voie générale ne peut agir sur des lésions enfermées dans une coque fibreuse ou osseuse, et tant que la source de microbes existera on ne pourra jamais obtenir une réelle stérilisation du liquide céphalo-rachidien. On pourra parfois avoir des guérisons passagères mais presque toujours suivies de rechutes d'autant plus graves qu'elles surviennent chez des sujets déjà fatigués par une première atteinte, et dont l'organisme et le microbe se sont déjà accoutumés au médicament.

Nous en apportons la preuve éclatante dans nos 8e et 9e observations. Toutes les deux présentent une méningite à pneumocoques, compliquant une lésion infectée de la face. Chez toutes les deux un premier traitement semble amener une guérison avec stérilisation du liquide céphalo-rachidien et amélioration nette des signes cliniques. Chez toutes les deux en quelques heures rechute brutale après cessation du traitement. Mais rechute jugulée définitivement après intervention chirurgicale sur le foyer septique, source

ininterrompue de pneumocoques. L'intervention dans les deux cas a permis de porter la solution de pénicilline au foyer initial lui-même.

Aussi bien pénicilline que sulfamides sont continués jusqu'à l'amélioration des signes cliniques et la stérilisation du liquide céphalo-rachidien, diminués dès lors et cessés lentement. Il faut se méfier des cures trop tôt interrompues et de la soudaineté des rechutes même si le liquide céphalo-rachidien limpide et stérile paraît normal, même si les signes cliniques semblent indiquer une guérison assurée. Nous avons vu un exemple de rechute grave due à cette cause dans notre 5e observation.

Enfin on commencera par des doses fortes d'emblée pour éviter l'installation d'une sulfamido ou d'une pénicillo-résistance.

TRAITEMENT DE NOTRE MALADE

Dans le cas de notre malade nous avons commencé par de très fortes doses de pénicilline : 400.000 U. O. dans les 24 heures, dont 20.000 U. O. intra-rachidiennes, complétées par un traitement faible en sulfamides : 6 gr. de Soludagénan, remplacé au bout de 5 jours par 6 gr. puis 4 gr. d'Adiazine.

Ce dernier traitement n'a duré en tout que 10 jours, avec une dose totale de 70 gr. de Sulfamides, car il a été interrompu par une complication rénale.

Quant au traitement pénicillé il a été interrompu aussi en ce qui concerne les injections intra-rachidiennes au bout de 10 jours par une complication également, une réaction méningée due au médicament.

Mais nous avions obtenu en 6 jours la stérilisation du liquide céphalo-rachidien. Quand, 5 jours après, nous eûmes de nouveau une culture faiblement positive, il fallut s'adresser alors au soluseptoplix dont 5 injections de 10 cc (une tous les 2 jours), complétèrent l'action de la pénicilline et stérilisèrent complètement le liquide. Ces dernières doses étaient faibles puisque en tout, elles n'apportèrent pas plus de 40 centigrammes de sulfamides dans le canal rachidien.

Donc en résumé :

De fortes doses de pénicilline : 6 millions d'U. O. en 22 jours, dont 200.000 U. O. intra-rachidiennes, associées à de faibles doses de sulfamides : 70 gr. 40 en 14 jours, triomphèrent chez un sujet âgé, scléreux, d'une infection particulièrement virulente, méningite à pneumocoques à forme comateuse, et ceci malgré plusieurs complications.

CONCLUSIONS

L'étude des statistiques antérieures à la découverte des sulfamides et de la pénicilline met en évidence l'extrême gravité des méningites à pneumocoques.

Le cas que nous avons observé s'annonçait des plus graves. L'âge, l'insuffisance cardio-rénale, l'aspect d'emblée comateux, étaient autant d'éléments en faveur d'un pronostic rapidement fatal.

La guérison de notre malade, après quelques incidents mais sans séquelles représente un succès thérapeutique absolument inespéré.

Etant donné ce résultat, et après étude des observations détaillées publiées par de nombreux auteurs, nous pensons qu'il y a lieu d'adopter pour le traitement des méningites à pneumocoques l'association sulfamides-pénicilline.

Vu : le Doyen de la Faculté,
L. BINET.

Vu : le Président de thèse,
M. BARIETY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ABRAHAM, CHAIN, FLECHTER, GARDNER, HEATLY et JENNINGS. *Lancet*, 1941, p. 177.

ALLAN, MAYER (S.), WILLIAM (R.). — Pneumococcal méningitis with recovery. 3 cases. *S.M.I.M. Sciences*, juillet 1938, p. 99.

APPEBAUM et NLESON (J.). — La Pénicilline dans le traitement de la méningite à pneumocoques. *J.A.M.A.*, 14 juillet 1945.

BAKER (L. F.). — Granedigo syndrome complicated by pneumococcie meningitis. Recovery after intensive treatment with Pénicillin and Sulfadiazine. *Ann. J. med. Sci.*, 206 — 701.

BERROD (Jean). — La Pénicilline. Ses indications. Ses résultats thérapeutiques. *Thèse Paris*, 1945, N° 214.

BILLINGS et WOOD. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 69, 1941, p. 314.

BABOUOT (Pierre-Marie). — Contribution à l'étude du traitement et des résultats obtenus par les sulfamides dans les méningites à pneumocoques. *Thèse Paris*, 1944, N° 16.

BRADFORD et SCHAFFER. — Lésions rénales dans un cas d'anurie par la sulfadiazine. *J.A.M.A.* 119, 316, 23 mai 1942.

Chain et Florey. (H. W.). — Pénicillin. *Endeavour*, 3 janvier 1943.

Clutterbuck, Lowell et Raestrick. — *Bioch. G.*, n° 26, 1932, p. 1907-1918.

Coupeau (Louis). — Contribution à l'étude du traitement de la méningite pneumococcique. *Thèse Paris*, 1946, n° 122.

Coriat (Léon). — La Pénicilline. Librairie Maloine, Paris, 1945.

Coriat (Léon). — Contribution à l'étude de la pénicilline. Historique. Expérimentation. Applications thérapeutiques. *Thèse Paris*, n° 677.

Curry. — Agranulocytose aiguë après sulfadiazine. *J. A. M.A.*, 119, 29 août 1942.

Dooling, Hartmann, Sugar et Feldmann. — *Journal of the American Médical Association*, n° 117, 1941, p. 824.

Dawson (M. H.) and Hobby (G. L.). — The Clinical use of pénicillin. Observations on 100 cases. *J.A.M.A.*, 4 mars 1944.

Dereux. — Méningites à pneumocoques. Traitement par le para-amino-phénylsulfamide. Guérison. *Bul. S.M. H.P.* 13 février 1939.

Douria et Solomon. — Anurie totale provoquée par la sulfadiazine. *J.A.M.A.*, 120, 1354, 26 décembre 1942.

Durel et Allène. — Sulfamidémie des diazines. *Ann. Derm.*, n° 34, 86, 1944.

Duthie (E.S.), Lewin (W.S.) et Smith (H.). — Pneumococcal méningitis treated with pénicillin. *Lancet*, I, 655.

Elghozi (André-Joseph). — Titrages biologiques de la pénicilline. *Thèse Paris*, 1945, n° 271.

Feinstone, Williams, Wolff, Huntington et Crossley. — Toxicité. Absorption et activité chimiothérapique de la sulfadiazine. *Bull. Johns Hosp.*, décembre 1940.

Ferreux (Jacqueline). — Traitement des méningites septiques otogènes. De l'intérêt dans certains cas du traitement associé para-amido-benzène-sulfamide et para-amido-phényl-sulfamido 2-pyrimidine. *Thèse Paris*, 1945, n° 461.

Finlaud, Strauss et Peterson. — *J.A.M.A.*, n° 116, 14 juin 1940, p. 2.641.

Fleming. — *Brit. J. exp. Path.*, n° 10, 1929, p. 226-236.

Florey (H. W.). — Penicillin. Its development for médidical use. *Nature*, 153, 40.

Florey and Chain (E.). — The development of pénicillin in médecine. *Hygeia*, 22, 274, 300-302.

Fromols (J.). — Pénicilline. Précis de posologie américaine. Editeur Yves Demailly, Lille, 1947.

de Gennes (L.). — Méningite à pneumocoque, traitée par la méthyldiazine. Rechute et guérison. *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1945, séance du 19 janvier, p. 25.

Gérard-Lefebvre. — Traitement des méningites aiguës de l'enfance. *Presse médicale*, 9 août 1947, n° 47, p. 534.

Gorter (E.). — Le traitement des méningites causées par le pneumocoque et le bacille de Pfeiffer. Communication au XI[e] Congrès des Pédiatres de Langue française. *Presse médicale*, n° 47, 9 août 1947, p. 534.

Hellwig et Reed. — Anurie mortelle après sulfadiazinothérapie. *J.A.M.A.*, 561, 13 juin 1942.

Herrell. — La Pénicilline. Son utilité. Ses limites. Diffusion et détection. — *J.A.M.A.*, 18 août 1944.

Hoyne. — La thérapeutique des méningites. *J.A.M.A.*, 117 5 décembre 1941.

Hutinel (Jean). — Pratique médico-chirurgicale. 3[e] Edition, Tome V, p. 555.

Japhet (Robert). — Contribution à l'étude de la Pénicilline. *Thèse Paris*, 1945, n° 948.

Langeron, Paget (M.), Legrand (J.), Michaux (P.) et Van Agt (J.). — Méningite à pneumocoque traumatique, chez une malade porteuse d'un ostéome du sinus frontal. Plusieurs rechutes. Action des sulfamides, de la pénicilline et de l'exérèse de l'ostéome. *Bull. et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1946, p. 112.

Lebon et Faugères. — 1944. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 29 mars 1946, p. 184. Méningite cérébro-spinale aiguë avec blocage des espaces sous-arachnoïdiens. Guérison par la Pénicilline après sulfamidothérapie.

Le Duc (Gérard). — Contribution à l'étude du traitement des méningites à pneumocoques par la Pénicilline et l'association pénicilline sulfamide. *Thèse Paris*, 1947, n° 146.

Lelong (R.), Joseph (A.), Rossier et Alison (F.). — Traitement des méningites aiguës de l'enfance (méningites tuberculeuses exceptées). *Presse Médicale,* 9 août 1947, n° 47, p. 534.

Levaditi. — Mode d'action de la pénicilline. *Presse Médicale,* 10 février 1945.

Levaditi. — La pénicilline et ses applications thérapeutiques. Paris, Masson et Cie, 1945.

Levaditi et Vaismann. — Mécanisme de l'action curative de la pénicilline. *Bulletin de l'Académie de Médecine,* 19 décembre 1944.

Liège (R.). — Au sujet de la toxicité de la pénicilline. *Le Concours Médical,* 27-12-1947, p. 2.175.

Liège. — Les méningites à pneumocoques de l'enfant et leur traitement actuel. *Concours Médical,* n°s 51-53, 31 décembre 1944.

Long, Bliss et Ott. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.,* 69, 1941, p. 197.

Lœper, Nitti, Cotet et Voray. — Etude thérapeutique de la sulfadiazine. *S.M.H.P.,* 8-12-44.

Lœper, Chassagne, Blanc. — Méningite cérébro-spinale pneumococcique à rechute traitée par de hautes doses de sulfamides. Anurie transitoire. Guérison complète. *Bull. S.M.A.P., Paris,* 10 juillet 1942.

Mac Kee and Rake (G.). — Activity of Pénicillin against strains of pneumococcis resistant to sulphonamide drugs. *Proc. Soc. exp. Biol.,* N. Y. 51, 275.

MARQUEZY (A.) et BOESWILWALD. — Traitement des méningites aiguës de l'enfance. *Presse Médicale,* 9 août 1947, n° 47, p. 534.

MARTIN (René) et REBOUL. — *Bull. et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* Séance du 19 mai 1944.

MARTIN (René), SUREAU et VITTEZ. — *Bull. et Mém. de la S.M.H.P.* Séance du 10 mars 1944.

MARTIN (René), SUREAU et VITTOZ. — *Bull. et Mém. de la S.M.H.P.* Séance du 19 mai 1944.

MARTIN (René), SUREAU (Bernard), BABOUOT (Pierre) et BOURCART (Nicole) — *Bull. et Mem. de la S.M.H.P.*. Séance du 23 octobre 1943.

MARTIN (René), SUREAU (Bernard). BABOUOT (Pierre) et BOURCART (Nicole). — *Paris Médical,* 20 octobre 1943.

MARTIN (René). — Méningite à pneumocoques. Guérison par la sulfapyrimidine après échec du traitement sulfamidé classique. *Bull. et Mém. S.M.H.P.,* 1943. Séance du 29 octobre, p. 392.

MARTIN (René). — Méningite à pneumocoque sulfamido résistante traitée par la pénicilline. *Bull. et Mem. S.M.H.P.,* 1944. Séance du 17 mars, p. 117.

MARTIN, SUREAU, BOURCART et BABOUOT. — Pronostic et traitement des méningites à pneumocoques par les sulfamides. Guérison d'une méningite à pneumocoque par le para-amido-phényl-sulfamido-2-pyrimidine. *Paris Médical,* 20 octobre 1943.

MARTIN, SUREAU et JOYEUX. — Action sur l'organisme de la para-amino-phényl-sulfamido-2-pyrimidine et de la méthyldiazine. *Ann. de l'Institut Pasteur*, mai-juin 1945.

MARTIN, NITTI et BERROET. — La pénicilline et ses applications cliniques. 1 vol., 224 p. Flammarion, 1945.

MARTIN, AUBIN, ROUQUET et SUREAU. — Rhinorrhée cérébro-spinale congénitale chez une enfant ayant présenté 2 méningites à pneumocoques. Intervention chirurgicale. Guérison. *Société de Pédiatrie*, 20 juin 1944.

MARTIN (R.), SUREAU (B.) et MILLET (A.). — Le traitement des méningites aiguës de l'enfance (Méningites tuberculeuses exceptées). *XI^e Congrès des Pédiatres de Langue française. Presse médicale*, 9 août 1947, p. 534.

MATTEI, PAILLAS (J. E.), TRISTAN (M.) et Mme BOURDONCLE. — Méningite à pneumocoque, consécutive à une fracture sinuso-ethmoïdale. Amélioration puis rechute rapide après pénicilline. Guérison par fermeture de la brèche ostéo-méningée et nouveau traitement par la pénicilline. *Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, 1940, p. 164.

MATTEI et SIMONIN (Roland). — Accidents de la pénicillithérapie intra-rachidienne et méningite pénicillinique. *Académie Nationale de Médecine*, Séance du 31 octobre 1947. *Le Concours Médical*, 27-XII-47, p. 2.182.

Michon (P.). — Méningite prolongée à pneumocoques. Sulfamidothérapie intensive par le 2.632 R. P. *Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, 1944, séance du 19 mai, p. 222.

Monnier (Jean). — La pénicilline à la portée du praticien, et son emploi dans le traitement des maladies vénériennes. Librairie J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1946.

Monnier (Jean). — Pénicilline. Toutes ses applications thérapeutiques. Médecine. Chirurgie, spécialité. Librairie J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1946.

Morgenstern et Grimberg (A.). — La Pénicillothérapie retardée par les injections intra-musculaires de pénicilline calcique en suspension dans un mélange d'huile d'arachides et 4,8 % de cire blanche. (Formule de Romansky). *Presse Médicale*, 31 mai 1947, n° 32, p. 360.

Moulonguet et Le Moyne (J.). — Un cas de méningite purulente à pneumocoques guéri par la sulfamidopyrimidine. *Soc. de laryng. des Hôp. de Paris.* Séance du 27 janvier 1939. *Ann. oto. laryngologique*, n°5, mai 1939, p. 97.

Mouriquand (G.), Sohier (R.), Boulez et Confaureux. — *Presse Médicale*, n° 47, 9 août 1947, p. 534.

Nicaud (P.). — Méningite à pneumocoque guérie par la sulfamidothérapie. *Bull. et dem. S.M.H.P.*, 1944 ,séance du 24 mars, p. 143.

Nicaud (P.). — Méningite à pneumocoque à forme comateuse, rapidement guérie par la sulfamidothérapie chez un sujet porteur d'une fistule arachnoïdienne. *Bull. et Mém. S.M.H.P.*, 1944, séance du 24 mars, p. 143.

NITTI. — *Progrès Médical*, n° 1, 10 janvier 1944, p. 10.

NITTI, FOSSAERT et FAGUET. — *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 70, mars-avril 1944, p. 80-85.

NITTI, COSAR et BOYER. — Activité antimicrobienne des sulfadiazines. *Annales de l'Institut Pasteur*, mars-avril 1945.

OLIVIER (Gisèle). — Traitement des méningites à pneumocoques. Association pénicilline sulfamide. *Thèse Paris*, 1945, n° 387.

PARAF (Jean), LEWI (S.) et ROBINEAUX (R.). — Méningite purulente à pneumocoques survenue 36 heures après le début d'une pleurésie purulente traitée par la pénicilline. Guérison. *Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 27 juin 1947. *Bulletin Médical*, n° 30, 21 octobre 1947, p. 435.

PETIT (Georges-Hyppolyte). — Le traitement des méningites par la pénicilline. Indications. Techniques. Résultats. *Thèse Paris*, 1945, n° 574.

PERRIN et LONG. — La Sulfadiazine. *J.A.M.A.*, 110, 2.399, 1941

PICARD (R.). — Septicémie à pneumocoque post-pneumonique avec méningite purulente à pneumocoques et endocardite infectieuse. Guérison par la pénicilline et la sulfaméthyldiazine. *Bull. et Mém. de S.M.H. P.*, 1945, séance du 20 avril, p. 164.

PLUMMER et ENSWORTH. — *Proc. Soc. Biol. Méd.*, 45, 1940, p. 734.

PLUMMER et ENSWORTH. — Absorption et excrétion de la sulfadiazine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 45, 1940.

SACREZ (R.), ROHMER (J. A.) et HEITZMANN (F. F.). — A propos du traitement des méningites aiguës de l'enfant par la pénicilline et les sulfamides. Nos résultats. *Presse Médicale*, n° 47, 9 août 1947, p. 534.

SALAZAR DE SOUSA. — Traitement des méningites à pneumocoques. *Presse Médicale*, n° 47, 9 août 1947, p. 534.

SALVY. — Traité de thérapeutique clinique, 3e édition, Masson, Editeur, page 2066.

SÈZE (DE). — Paraplégie après injection intra-rachidienne de pénicilline. *Bull. et Mém. S.M.H.P.* Séance du 15 novembre 1947. *Le Concours Médical*, 24 janvier 1948, p. 187.

SVEJCAR (J.). — Notre expérience dans le traitement des méningites à pneumocoques. *Presse Médicale*, n° 47, août 1947, p. 534.

Le François, Paris C. O. L. 150217. Dépôt légal 2e trimestre 1948, n° 69
L'Imprimerie de l'Anjou — Angers — Dépôt légal : 2e trimestre 1948. N° 116